

Том 17

№

2

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2021

**Осложнения лапароскопических
и роботических резекций почек**

**Циторедуктивная простатэктомия
у больных олигометастатическим
раком предстательной железы**

**Трансуретральная хирургия опухолей
мочевого пузыря, распространяющихся
на устье мочеточника**

XVI КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
Москва, 30 сентября – 1 октября 2021 г.

Первый и единственный ингибитор PARP, одобренный
в России для лечения мКРПЖ

ВОЗМОЖНОСТЬ БОРОТЬСЯ

Применение препарата **ЛИНПАРЗА®** меняет парадигму лечения
пациентов с мКРПЖ и мутациями в генах HRR после прогрессирования
на терапии новыми гормональными препаратами¹⁻³

HRR — гены репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации; мКРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; PARP — поли(АДФ-рибоза)полимеразы.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®. Международное непатентованное название: олапариб. Регистрационный номер: ЛП-005941 от 26.11.2019. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Рак яичников. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. Рак молочной железы. Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неадекватную или адекватную химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Аденокарцинома поджелудочной железы. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. Рак предстательной железы. Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с олапарибом или любым из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. Противопоказания: Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); Нарушение функции почек тяжелой степени. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс C по шкале Чайлда – Пью); Дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. Способ применения и дозы: Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. Побочное действие: Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами легкой или средней степени тяжести. Информацию по частоте побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия — очень часто, нейтропения — часто, лейкопения — часто, тромбоцитопения — часто, лимфопения — нечасто; Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность — редко; Нарушения метаболизма: снижение аппетита — нечасто; Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение — нечасто; Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель — нечасто, одышка — часто; Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея — часто; боль в верхней части живота, стоматит — нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) — часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови — нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенка», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте safety.russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму <https://aereporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону: 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 10.08.2020) с учетом изменения 1. 2. de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2020. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 2020. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

LYN- RU-8446. Дата одобрения: 24.09.2020. Дата истечения: 24.09.2022.

МЕРОПРИЯТИЯ 2021

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

3 СЕНТЯБРЯ 2021

Конференция Российского общества онкоурологов в Сибирском федеральном округе



30 СЕНТЯБРЯ – 01 ОКТЯБРЯ 2021

XVI Международный Конгресс РООУ (г. Москва)



ФЕВРАЛЬ – ИЮНЬ 2021

Серия мероприятий Tumor Board

Tumor Board – уникальный проект объединения опыта и точек зрения специалистов со всего мира.

Каждый Tumor Board – это подробный разбор текущего клинического случая или сложного кейса в ретроспективе.

Приглашаем специалистов задуматься и разобраться с неординарными кейсами!

РООУ Российское общество онкоурологов

TUMOR BOARD **ONLINE**

Присылайте свои случаи для разбора с ведущими экспертами – roou@roou.ru

ВЫЖИВАНИЕ

при нмКРРПЖ

или
ЖИЗНЬ

НУБЕКА® – новый ингибитор АР второго поколения, который достоверно увеличивал как время до развития метастазов, так и показатель общей выживаемости, сохраняя качество жизни пациента

У мужчин, получавших препарат НУБЕКА® + АДТ, по сравнению с монотерапией АДТ было продемонстрировано:

40,4
МЕСЯЦА
медиана ВБМ¹

31%
СНИЖЕНИЕ
РИСКА
смерти²

СОПОСТАВИМАЯ
ЧАСТОТА НЯ
в сравнении
с монотерапией АДТ²

СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА
ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ
по причине НЯ²

НУБЕКА® Международное непатентованное или группировочное наименование: даролутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве действующего вещества 300,0 мг даролутамида. **Показания к применению:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ). **Противопоказания** к применению препарата НУБЕКА® не выявлены. Применение лекарственного препарата НУБЕКА® не требует особых указаний и мер предосторожности. **Принимают внутрь** во время еды по 2 таблетки целиком по 300 мг (600 мг даролутамида) два раза в сутки, эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг. Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией ($\geq 10\%$ пациентов) была утомляемость. Также частыми нежелательными реакциями были сыпь и боль в конечностях. **Регистрационный номер:** ЛП-006760. Актуальная версия инструкции от 08.02.2021. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Леверкузен, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Орион Корпорейшн, Орионинтие, Эспоо, Финляндия. **Первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:** Орион Корпорейшн, Йоенсункату, Сало, Финляндия. Отпускается по рецепту.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в полной версии инструкции по применению.

НЯ – нежелательные явления, АДТ – андроген-депривационная терапия, АР – андрогеновый рецептор, ВБМ – выживаемость без метастазирования, нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОБ – общая выживаемость

Список литературы

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1235-1246.
2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1040-1049.



АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7(495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru
PP-NUB-RU-0005-1

НУБЕКА®
(даролутамид) 300 мг
таблетки

КАБОМЕТИКС® – тройной удар* по распространенному ПКР¹

- ✓ ранее не леченный распространенный ПКР промежуточного и плохого прогноза^{2,1}
- ✓ распространенный ПКР после предшествующей анти-VEGF терапии¹

✓ **ВБП**^{3,4}
✓ **ОВ**^{3,4,†}
✓ **ЧОО**^{3,4}

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®

Регистрационный номер: ЛП-005558. Торговое наименование: Кабометикс®. МНН: кабозантиниб. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Лечение распространенного ПКР у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее терапию, или у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия). Лечение печечно-клеточного рака в качестве монотерапии для лечения печечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей терапии сорафенибом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата, почечная и печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** При воспалительных заболеваниях кишечника, инфильтрации опухоли в ЖКТ, осложнениях от предшествующей хирургической операции, артериальной тромбоэмболии в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния), венозной тромбоэмболии (включая легочную эмболию) в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния), артериальной гипертензии, при приеме препаратов, являющихся мощными ингибиторами CYP3A4, при приеме препаратов, являющихся субстратами Р-гликопротеина; при одновременном применении ингибиторов MRP2; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты; у пациентов с имеющимся заболеванием сердца, брадикардией или нарушениями водно-электролитного баланса; у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции. Не следует назначать пациентам, которые находятся в группе риска или имеют тяжелое кровотечение. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Кабометикс® составляет 60 мг один раз в день, внутрь. Воздержаться от приема пищи как минимум за 2 часа до приема и 1 час после приема препарата Кабометикс®. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития неприемлемой токсичности. При необходимости коррекции дозы рекомендуется уменьшить дозу сначала до 40 мг ежедневно, а затем до 20 мг

в день. **Побочное действие:** Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями в популяции с распространенным ПКР ($\geq 1\%$ частоты возникновения) являются: диарея, повышение артериального давления, дегидратация, гипонатриемия, тошнота, снижение аппетита, эмболия, слабость, гипомagnesемия, ладонно-подошвенный синдром. Очень часто ($\geq 1/10$) встречающиеся: НЯ-анемия, гипотериоз, снижение аппетита, гипомagnesемия, гипокальциемия, диспепсия, головная боль, головокружение, повышение артериального давления, кровотечение, дисфония, диспноэ, кашель, диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор. **Болит** в животе, диспепсия, боль верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром, сыпь, боль в конечностях, слабость, воспаление слизистой, астения, периферический отек, снижение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови. Часто (от $\geq 1/10$ до $< 1/10$) встречающиеся: НЯ: абсцесс, тромбоцитопения, нейтропения, дегидратация, гиповальбемия, гипохлоремия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, гипоспеклемия, периферическая сенсорная нейропатия, шум в ушах, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, легочная эмболия, перфорация ЖКТ, свищ, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, боль в ротовой полости, сухость во рту, печеночная энцефалопатия, зуд, алопеция, сухость кожи, акнеформный дерматит, изменение цвета волос, мышечный спазм, боль в суставах, протеинурия, повышение активности ЩФ в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амилазы, повышение концентрации липазы, повышение концентрации холестерина в крови, снижение количества лейкоцитов. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, 60 мг. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®.

Информация по лекарственному препарату представлена специалистам здравоохранения в соответствии с подпунктом 4 пункта 1 и пунктом 2 Статьи 74 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», чтобы предоставить пациентам информацию об эквивалентных лекарственных препаратах.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®, ЛП-005558 от 11.11.2019. 2. Escudier B, Loughheed J.C., Albiges L. Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(18): 2499-2504. 3. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018; 94: 115-25 + supplementary. 4. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016; 17(7): 917-27 + supplementary.

* Кабозантиниб блокирует 3 основные мишени, ассоциированные с прогрессией опухоли^{1,2}: VEGFR (рецептор фактора роста эндотелия сосудов), MET (рецептор фактора роста гепатоцитов) и AXL (рецептор специфического белка блокировки роста 6, или GAS6).

² Прогноз по IMDC (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)

[†] В исследовании CABOSUN был отмечен тренд к увеличению ОВ на фоне терапии кабозантинибом по сравнению с сунитинибом, статистическая достоверность различия не достигнута³

ПКР – почечно-клеточный рак; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективных ответов.

СМХ-RU-000137 - CAB.RUS.090620

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ¹...
Нет причины ждать.
НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ
КСТАНДИ.



КСТАНДИ — первый и единственный*
зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, увеличивающий
выживаемость пациентов с 3 типами распространенного рака
предстательной железы — мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ
(до или после химиотерапии)¹⁻⁶

У пациентов с мГЧРПЖ КСТАНДИ позволяет снизить риск
прогрессирования заболевания на **61%** и риск смерти на **33%**^{2, 3}

У пациентов с нмКРРПЖ Кстанди достоверно увеличивает
общую выживаемость, позволяет снизить риск метастазирования
и смерти на **71%**^{4, 5}

*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на май 2021 г. **мГЧРПЖ** — метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; **мКРРПЖ** — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** — неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru 2. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Davis I.D., et al. N. Engl. J. Med. 2019; 381: 121–131; 4. Hussain M., et al. N Engl J Med 2018; 378:2465–2474. 5. Sternberg C.N., et al. N. Engl. J. Med. 2020 Jun 4; 382 (23): 2197-2206. 6. Sternberg C.N. Future Oncol. 2019 May; 15 (13): 1437–1457.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7 (495) 737-07-56

XTD_2021_0023_RU_MAY_2021_1_Postscriptum

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»



Журнал «Онкоурология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

Главная задача журнала «Онкоурология» – публиковать современную информацию о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении онкоурологических заболеваний.

Цель издания – информировать специалистов по онкоурологии о достижениях в этой области, формировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме урологов, врачей различных специальностей (радиологов, педиатров, химиотерапевтов и др.), способствовать повышению эффективности лечения пациентов с онкоурологическими нарушениями.

2 **ТОМ 17**
'21

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478,
Москва, Каширское шоссе, 24
проф. Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова

Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта А.И. Беликова
belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи, инфор-
мационных технологий и массовых*

*коммуникаций ПИ № ФС 77-36986
от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология»
обязательна.**

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

Онкоурология. 2021.
Том 17. № 2. 1–200

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19. Тираж 4000 экз.
Бесплатно.

www.oncourology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Матвеев Борис Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, член-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибатович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России (Москва, Россия)

Говоров Александр Викторович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Петр Александрович, д.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Петров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Тюлядин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хризман Юрий Нусинович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Уфа, Россия)

Шаплыгин Леонид Васильевич, д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», онкоуролог, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Довбыш Михаил Афанасьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии Запорожского государственного медицинского университета, КУ «Запорожская городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи» (Запорожье, Украина)

Моно Пьер, профессор Университета Гренобля им. Ж. Фурье (Франция), руководитель отдела онкоурологии и роботической хирургии Европейского медицинского центра (Москва, Россия)

Суконко Олег Григорьевич, д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

Юнкер Керстин, профессор, руководитель отделения клинических и экспериментальных исследований при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия), председатель секции научно-экспериментальных исследований при EAU (ESUR)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», исполнительный директор Российского общества онкоурологов, директор по развитию Ассоциации онкологов России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)

Гринберг Ричард, профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Карпухин Александр Васильевич, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Комяков Борис Кириллович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кутиков Александр, д.м.н., ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Мартов Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением урологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Савёлов Никита Александрович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Ситдыкова Марина Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Фридман Элли, заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шибя (Рамат-Ган, Израиль)

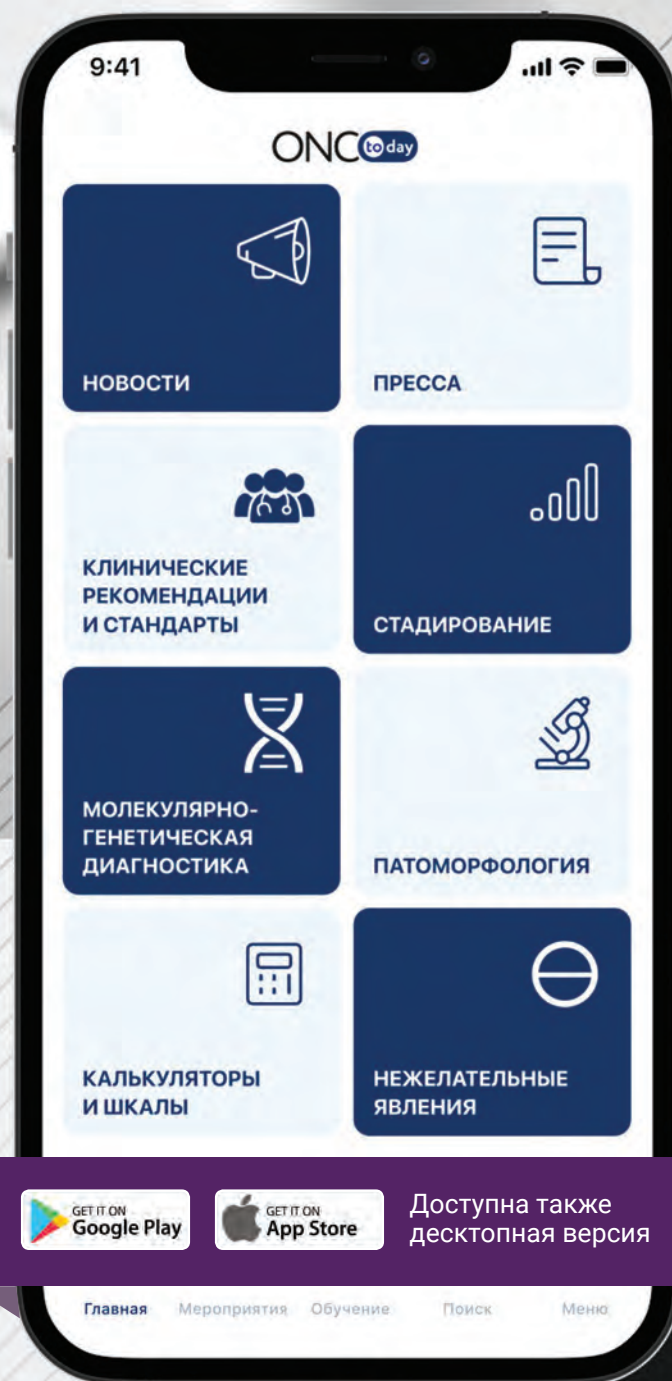
Хайденрайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONCto day

Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика



THE JOURNAL OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION "RUSSIAN SOCIETY OF UROLOGIC ONCOLOGISTS"

The journal "Cancer Urology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED
JOURNAL

The main objective of the journal "Cancer urology" is publishing up-to-date information about scientific clinical researches, diagnostics, treatment of oncologic urological diseases.

The aim of the edition is to inform the experts on oncologic urology about achievements in this area, to build understanding of the necessary integrated interdisciplinary approach in therapy, alongside with urologists, combining efforts of doctors of various specialties (cardiologists, pediatricians, chemotherapists et al.), to contribute to raising the effectiveness of oncologic patients' treatment.

2 VOL. 17
'21

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: roou@roou.ru

Managing Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor A.A. Kirichuk
akirdoctor@gmail.com
Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager A.I. Belikova
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ΦC 77–36986
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkourologiya".**

**The editorial board is not
responsible for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN (Print) 1727-9776
ISSN (Online) 1996-1812

Cancer urology. 2021.
Vol. 17. No 2. 1–200
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index:
42169

Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
4000 copies. Free distribution.

www.oncourology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyaeв Yuriy G., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russian Federation)

Loran Oleg B., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rusakov Igor G., MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), D.D. Pletnev City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

Alekseev Boris Y., MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Veliev Evgeny I., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Govorov Aleksander V., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Ural State Medical University (Tyumen', Russian Federation)

Kaprin Andrey D., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director General, National Medical Radiology Research Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Karlov Petr A., MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (Rostov-on-Don, Russian Federation)

Mager Vladimir O., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia)

Matveev Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Moiseenko Vladimir M., MD, PhD, Professor and Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint Petersburg, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russian Federation)

Petrov Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Head of Urology Clinic, All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)

Ponukalin Andrey N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Figurin Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Khrizman Yuriy N., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russian Federation)

Shaplygin Leonid V., MD, PhD, Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncourology, Peoples' Friendship University of Russia, oncological urologist, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

FOREIGN MEMBERS

Dovbysh Mikhail A., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Zaporozhye State Medical University, Zaporizhia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (Zaporizhzhya, Ukraine)

Monod Pierre, MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urologic Oncology and Robotic Surgery, European Medical Center (Moscow, Russian Federation)

Sukonko Oleg G., MD, PhD, Professor and Director of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology n.a. N.N. Alexandrov (Republic of Belarus)

Junker Kerstin, MD, Professor, Chief, Department of clinical and experimental research at Clinic of Urology of Saarland University Medical Center (Homburg, Germany), Chair EAU Section of Urological Research (ESUR)

EDITORIAL COORDINATOR

Bakhodur Kamolov Sh., MD, PhD, President of the Foundation for Supporting Cancer Organizations "Together Against Cancer", Executive Director of Russian Society of Urologic Oncologists, Development Director of the Russian Association of Oncologists of Russia (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

Brausi Mauricio, Professor, and Chairman of Urology, Modena, Italy (Italy)

Greenberg Richard, Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)

Karpukhin Alexander V., PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)

Komyakov Boris K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov North Western State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kutikov Alexander, MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)

Martov Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)

Nosov Dmitriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Urology Center (Volgograd, Russian Federation)

Savelov Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital SixtyTwo (Moscow, Russian Federation)

Sitdykova Marina E., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

Stilidi Ivan S., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Radiotherapy N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Fridman Eddie, MD, Head of UroPathology Service, Department of Pathology, The Chaim Sheba Medical Center, TelHashomer (RamatGan, Israel)

Heidenreich Axel, MD, Professor, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)

Благодарность рецензентам	16
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Н.Л. Вашакмадзе, И.С. Стилиди</i>	
Техника и непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	17
Рецензия на статью «Техника и непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»	33
<i>С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елоев</i>	
Осложнения робот-ассистированных и лапароскопических резекций почек	34

Рак предстательной железы

<i>Д.Ю. Чернышева, С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.В. Цой, В.А. Нерадовский</i>	
Первый опыт выполнения трансперинеальной биопсии предстательной железы без антибиотикопрофилактики	46
Рецензия на статью «Первый опыт выполнения трансперинеальной биопсии предстательной железы без антибиотикопрофилактики»	53
<i>С.А. Рева, А.К. Носов, В.Д. Король, А.В. Арнаутков, И.В. Зятчин, М.В. Беркут, С.Б. Петров, А.М. Беляев</i>	
Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN	54
<i>В.О. Магер, А.С. Орлов, Т.Р. Гильмутдинов, А.А. Вешкина, Д.А. Коваленко, А.В. Замятин</i>	
Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения	62
Рецензия на статью «Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения»	69
Ответ на рецензию к статье «Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения»	71
<i>В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, Г.А. Паньшин, А.Г. Дзидзария, Р.И. Мирзаханов</i>	
Брахитерапия низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной лучевой терапией и андроген-депривационной терапией у больных раком предстательной железы высокого риска	72
<i>В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, Б.Ш. Камолов, А.С. Маркова</i>	
Применение аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона у больных раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов	83

Рак мочевого пузыря

<i>С.В. Котов, А.О. Простомолотов, А.А. Неменов, А.А. Клименко, И.С. Павлов</i>	
Профилактика развития лимфатических осложнений: сравнение клипс и электрохирургических инструментов при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией	93
Рецензия на статью «Профилактика развития лимфатических осложнений: сравнение клипс и электрохирургических инструментов при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией»	103

<i>А.И. Новиков, Р.В. Леоненков, Д.Б. Темкин, М.В. Боровик, Е.С. Шпиленя, Н.В. Алферова</i> Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника	104
---	-----

<i>А.Г. Толкушин, Е.А. Лучинин, М.Э. Холовня-Волоскова</i> Сравнительный фармакоэкономический анализ иммуноонкологических лекарственных препаратов при метастатическом уротелиальном раке.	112
---	-----

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<i>Б.Г. Гулиев, Е.И. Король, Ж.П. Авазханов, Х.Х. Якубов, М.У. Агаюлов, А.Э. Талышинский</i> Эндоскопическое ретроградно контролируемое перкутанное лечение мочевого свища после парциальной нефрэктомии	128
---	-----

ОБЗОРЫ

<i>М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова</i> Применение подхода <i>in silico</i> в исследовании критических генов, прогнозирующих химиотерапевтический ответ на оксалиплатин при лечении рака предстательной железы (обзор литературы)	139
<i>Л.И. Белякова, А.Н. Шевченко, А.Б. Сагакянц, Е.В. Филатова</i> Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы)	145
<i>В.С. Петов, А.В. Сапелко, С.П. Данилов, Я.Н. Чернов, М.С. Тараткин, А.В. Амосов, Д.В. Еникеев, Г.Е. Крупин</i> Роль прицельных методов биопсии в диагностике рака предстательной железы	157

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>M.Y. Razaleigh, A. Arun, K.S. Christopher Lee, A.F. Omar Fahmey, M.Z. Saiful Azli, M.G. Khairul Asri</i> Проблемы лапароскопической однопортовой радикальной нефрэктомии: клинический случай	168
Рецензия на статью «Проблемы лапароскопической однопортовой радикальной нефрэктомии: клинический случай»	172
<i>К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, Р.Р. Мугинов, И.А. Меньшикова, И.А. Шарифгалеев, Д.О. Липатов, Н.И. Султанбаева</i> Почечно-клеточный рак с метастазами в наружных половых органах. Обзор литературы и клинический случай	174

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<i>В.М. Мерабишвили, А.Н. Полторацкий, А.К. Носов, А.С. Артемьева, Э.Н. Мерабишвили</i> Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и пятигодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1	182
---	-----

ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ И ОНКОУРОЛОГИЯ

<i>О.Б. Карякин</i> Мария Склодовская-Кюри, Пьер Кюри	195
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	200
----------------------------------	-----

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	16
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>V.B. Matveev, M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, I.S. Stilidi</i>	
Technique and short-term outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinic, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	17
Review of the article "Technique and short-term outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinic, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"	33
<i>S.A. Rakul, K.V. Pozdnyakov, R.A. Eloev</i>	
Complications of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy.	34

Prostate cancer

<i>D. Yu. Chernysheva, S.V. Popov, I.N. Orlov, A.V. Tsoy, V.A. Neradovskiy</i>	
The first experience of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis	46
Review of the article "The first experience of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis"	53
<i>S.A. Reva, A.K. Nosov, V.D. Korol, A.V. Arnautov, I.V. Zyatchin, M.V. Berkut, S.B. Petrov, A.M. Belyaev</i>	
Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria	54
<i>V.O. Mager, A.S. Orlov, T.R. Gilmutdinov, A.A. Veshkina, D.A. Kovalenko, A.V. Zamyatin</i>	
First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy	62
Review of the article "First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy"	69
Reply to review of the article "First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy"	71
<i>V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, A.D. Tsibulskiy, G.A. Panshin, A.G. Dzidzariya, R.I. Mirzakhanov</i>	
Low and high-dose-rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer	72
<i>V.B. Matveev, B. Ya. Alekseev, B.Sh. Kamolov, A.S. Markova</i>	
Luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer patients: routine clinical practice of Russian cancer urologists	83

Urinary bladder cancer

<i>S.V. Kotov, A.O. Prostomolotov, A.A. Nemenov, A.A. Klimenko, I.S. Pavlov</i>	
Comparison of clips and electrosurgical instruments in sealing of lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy	93
Review of the article "Comparison of clips and electrosurgical instruments in sealing of lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy"	103
<i>A.I. Novikov, R.V. Leonenkov, D.B. Temkin, M.V. Borovik, E.S. Shpilenya, N.V. Alferova</i>	
Transurethral resection of bladder cancer involving the orifice of the ureter	104
<i>A.G. Tolkushin, E.A. Luchinin, M.E. Holownia-Voloskova</i>	
Comparative pharmacoeconomic analysis of biologicals used for metastatic urothelial carcinoma.	112

UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

- B.G. Guliev, E.I. Korol, Zh.P. Avazkhanov, Kh.Kh. Yakubov, M.U. Agagyulov, A.E. Talyshinskiy*
 Retrograde endoscopic assisted percutaneous treatment of urinary fistulas after partial nephrectomy 128

REVIEWS

- M.V. Loginova, V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova*
 Application of the *in silico* approach in the study of critical genes predicting chemotherapeutic response to oxaliplatin in treatment of prostate cancer (literature review) 139
- L.I. Belyakova, A.N. Shevchenko, A.B. Sagakyants, E.V. Filatova*
 Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review) 145
- V.S. Petov, A.V. Sapelko, S.P. Danilov, Ya.N. Chernov, M.S. Taratkin, A.V. Amosov, D.V. Enikeev, G.E. Krupinov*
 The role of targeted biopsy methods in the prostate cancer diagnosis 157

CLINICAL NOTES

- M.Y. Razaleigh, A. Arun, K.S. Christopher Lee, A.F. Omar Fahmey, M.Z. Saiful Azli, M.G. Khairul Asri*
 Laparoscopic single port radical nephrectomy challenges: a case presentation 168
- Review of the article "Laparoscopic single port radical nephrectomy challenges: a case presentation" 172
- K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, A.A. Izmaylov, R.R. Muginov, I.A. Menshikova, I.A. Sharifgaleev, D.O. Lipatov, N.I. Sultanbaeva*
 Renal cell carcinoma with metastases to the external genitalia. Literature review and case report 174

EPIDEMIOLOGY OF UROLOGICAL ONCOLOGICAL DISEASES

- V.M. Merabishvili, A.N. Poltorackiy, A.K. Nosov, A.S. Artem'eva, E.N. Merabishvili*
 The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1 182

NOBEL LAUREATES AND ONCOUROLOGY

- O.B. Karyakin*
 Maria Sklodowska-Curie, Pierre Curie 195

INFORMATION FOR AUTHORS 200

Благодарность рецензентам

Коллектив редакции журнала «Онкоурология» сердечно благодарит всех экспертов, которые помогают отбирать лучшие рукописи для публикации и поддерживать планку журнала на высоком уровне. Мы очень ценим эту поддержку и надеемся на дальнейшее сотрудничество с каждым ученым, согласившимся оценивать присылаемые в редакцию рукописи. Мы стараемся максимально объективно подходить к продвижению рукописей, исходя из целей и задач журнала, редакционной политики и мнения рецензентов.

В 2021 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 90 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдую, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору О.В. Мухортовой, профессору Д.А. Носову, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, профессору К. Юнкер (Германия), д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменечкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. К.М. Нюшко, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 2-го выпуска журнала за 2021 г.

Благодарим Вас за Ваш значимый и ценный вклад в очередной номер!

To the Reviewers: Letter of Appreciation

The staff of the Cancer Urology journal is sincerely grateful to all experts who help us select the best manuscripts for publication and preserve the high quality of the journal. We value this support and hope for further collaboration with every scientist who agreed to review manuscripts sent to the editorial staff. We try to objectively promote manuscripts based on the goals and objectives of the journal, editorial politics, and the reviewers' opinions.

In 2021, the journal's pool of external reviewers consists of 90 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor O.V. Mukhortova; Professor D.A. Nosov; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; Professor K. Junker (Germany); S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); K.M. Nushko, DMSc; A.S. Kalpinskiy PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2021.

Thank you for your significant and valuable contribution to the new volume!

Техника и непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Н.Л. Вашакмадзе, И.С. Стилиди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – описать технику нефрэктомии, тромбэктомии, используемую у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом различной протяженности, и выделить факторы риска госпитальной смерти оперированных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены данные 768 больных раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению. Медиана возраста – 58 (16–82) лет, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. Симптомы опухолевого венозного тромбоза на момент обращения имелись у 199 (25,9 %) пациентов. У большинства (509; 66,3 %) больных опухолевый тромб исходил из правой почечной вены. Краниальная граница опухолевого венозного тромба находилась в периренальном отделе нижней полой вены у 219 (28,5 %), в подпеченочном отделе – у 201 (26,2 %), во внутрипеченочном отделе – у 171 (22,3 %) и располагалась выше диафрагмы у 177 (23,0 %) пациентов. Вид сосудистого контроля и показания к циркуляторной поддержке определялись индивидуально. Временный блок второй почечной вены использовался в 512 (66,7 %), гепатодуоденальной связки и правых отделов сердца – в 268 (34,9 %) случаях; сердечно-легочное шунтирование применялось у 11 (3,2 %) больных. **Результаты.** Медиана операционного времени – $190 \pm 63,6$ мин, медиана объема кровопотери – $3000 \pm 71,6$ мл (≥ 50 % объема циркулирующей крови – 35,1 %). Интраоперационные осложнения отмечены во время 23 (3,0 %) операций, смерть на операционном столе зафиксирована в 8 (1,0 %) наблюдениях и была обусловлена тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) (4; 0,5 %), геморрагическим шоком (3; 0,4 %) и инфарктом миокарда (1; 0,1 %). Послеоперационные осложнения развились у 190 (25,0 %) пациентов и достигли III–V степеней тяжести по шкале Clavien–Dindo в 115 (15,1 %) случаях. В раннем послеоперационном периоде умер 41 (5,3 %) больной. Причинами смерти служили полиорганная недостаточность (21; 2,8 %), ТЭЛА (7; 0,9 %), сепсис (6; 0,8 %), инсульт (4; 0,5 %), инфаркт миокарда (2; 0,2 %) и прогрессирование рака почки (1; 0,1 %). Независимыми факторами риска госпитальной летальности явились асцит (отношение рисков (ОР) 8,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,2–21,4; $p < 0,0001$), ТЭЛА до операции (ОР 3,5; 95 % ДИ 1,3–9,4; $p = 0,013$), расположение головки тромба выше диафрагмы (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,0; $p = 0,003$). Госпитальная летальность больных с отсутствием факторов риска составила 3,5 % (20/575), с 1 фактором риска – 9,8 % (16/163), с 2 факторами риска – 40,0 % (10/25), с 3 факторами риска – 60,0 % (3/5) (площадь под кривой (AUC) 0,705; $p < 0,0001$ для всех).

Заключение. У больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, частота тяжелых осложнений составляет 15,1 %, периоперационная летальность – 6,4 %. Факторы риска периоперационной летальности включают асцит, ТЭЛА до операции и наддиафрагмальный тромбоз.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, нефрэктомия, тромбэктомия, осложнение, летальность, фактор риска

Для цитирования: Матвеев В.Б., Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Стилиди И.С. Техника и непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Онкоурология 2021;17(2):17–32. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-17-32.

Technique and short-term outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinic, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

V.B. Matveev, M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, I.S. Stilidi

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Objective: to describe the technique of nephrectomy and thrombectomy used in patients with renal cell carcinoma (RCC) and tumor venous thrombosis of various levels, and to identify risk factors of in-hospital death among operated patients.

Materials and methods. This study included 768 patients with RCC and tumor venous thrombosis who have undergone surgical treatment. Median age was 58 years (range: 16–82 years); the male to female ratio was 2.3:1. The symptoms of venous tumor thrombosis were identified in 199 patients (25.9 %). In the majority of patients ($n = 509$; 66.3 %), the tumor thrombus originated from the right renal vein. The cranial border of the tumor thrombus was located in the perirenal inferior vena cava (IVC) in 219 patients (28.5 %), subhepatic IVC in 201 patients (26.2 %), intrahepatic IVC in 171 patients (22.3 %), and above the diaphragm in 177 patients (23.0 %). We used an individual approach to choose an optimal method of vascular control and to identify indications for circulatory support. Two-thirds of patients ($n = 512$; 66.7 %) underwent temporary block of the second renal vein; 268 patients (34.9 %) - temporary block of the hepatoduodenal ligament and right heart; 11 patients (3.2 %) were operated on with cardiopulmonary bypass.

Results. The median surgery time was 190 ± 63.6 min; median blood loss was $3,000 \pm 71.6$ mL (≥ 50 % of circulating blood in 35.1 % of patients). Intraoperative complications were registered in 23 patients (3.0 %); eight patients (1.0 %) died during surgery with 4 of them died due to pulmonary embolism (0.5 %), 3 died due to hemorrhagic shock (0.4 %), and 1 died due to myocardial infarction (0.1 %). One hundred and ninety individuals (25.0 %) developed postoperative complications with Clavien–Dindo grade III–V complications observed in 115 cases (15.1 %). Forty-one patients (5.3 %) died in the early postoperative period. The causes of death included multiple organ dysfunction ($n = 21$; 2.8 %), pulmonary embolism ($n = 7$; 0.9 %), sepsis ($n = 6$; 0.8 %), stroke ($n = 4$; 0.5 %), myocardial infarction ($n = 2$; 0.2 %), and RCC progression ($n = 1$; 0.1 %). We have identified several independent risk factors for in-hospital mortality, including ascites (hazard ratio (HR) 8.3; 95 % confidence interval (CI) 3.2–21.4; $p < 0.0001$), preoperative pulmonary embolism (HR 3.5; 95 % CI 1.3–9.4; $p = 0.013$), supradiaphragmatic thrombi (HR 1.5; 95 % CI 1.1–2.0; $p = 0.003$). The in-hospital mortality rate was 3.5 % (20/575) among patients with no risk factors, 9.8 % (16/163) among those with 1 risk factor, 40.0 % (10/25) among those with 2 risk factors, and 60.0 % (3/5) among those with 3 risk factors (area under the curve (AUC) 0.705; $p < 0.0001$ for all).

Conclusion. The incidence of severe complications and postoperative mortality rate in RCC patients with tumor venous thrombosis who have undergone nephrectomy and thrombectomy were 15.1 and 6.4 %, respectively. Risk factors for perioperative mortality included ascites, preoperative pulmonary embolism, and supradiaphragmatic thrombosis.

Key words: renal cell carcinoma, venous tumor thrombosis, nephrectomy, thrombectomy, complication, mortality, risk factor

For citation: Matveev V.B., Volkova M.I., Vashakmadze N.L., Stilidi I.S. Technique and short-term outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinic, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):17–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-17-32.

Введение

Опухолевый венозный тромбоз развивается у 4–10 % больных раком почки [1–4]. Несмотря на значительные успехи в области системной противоопухолевой терапии, хирургический метод остается наиболее эффективным подходом к лечению данной категории пациентов. Нефрэктомия, тромбэктомия (НЭ, ТЭ) представляет собой технически сложное вмешательство, ассоциированное с высокой частотой тяжелых осложнений и значительной летальностью [1–4]. В 2014 г. мы оценили результаты первых 463 операций, выполненных в нашей клинике [5]. На основании

проведенного анализа были определены критерии, используемые для селекции последующих 305 кандидатов для хирургического лечения рака почки с опухолевым венозным тромбозом. Обновленный анализ данных позволил выделить факторы риска госпитальной смерти больных, подвергнутых НЭ, ТЭ.

Материалы и методы

В исследование включены данные 768 больных раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1971 по 2019 г.

четырьмя хирургами. Ранее нашей исследовательской группой были опубликованы результаты 463 операций, также вошедших в настоящий анализ.

Медиана возраста пациентов составила 58 (16–82) лет, соотношение мужчин и женщин — 2,3:1. Симптомы опухолевого венозного тромбоза на момент обращения имелись у 199 (25,9 %) пациентов и включали признаки нарушения венозного оттока от нижней половины тела (129; 16,8 %), печени (32; 4,2 %), симптомы перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (31; 4,0 %) и проявления заклинивания опухоли в правом атриовентрикулярном отверстии (7; 0,9 %).

Опухоль правой почки имела место в 64,3 %, левой — в 33,1 %, двустороннее поражение — в 2,6 % случаев. У большинства (509; 66,3 %) больных опухолевый тромб исходил из правой почечной вены (ПВ). Краниальная граница опухолевого венозного тромба находилась в периренальном отделе нижней полой вены (НПВ) у 28,5 %, в подпеченочном отделе — у 26,2 %, во внутрипече-

ночном отделе — у 22,3 % и располагалась выше диафрагмы у 23,0 %, в том числе в правых камерах сердца — у 15,3 % пациентов. Тромботические массы распространялись в инфраренальный отдел НПВ в 16,8 %, в подвздошные вены — в 10,2 %, в вены нижних конечностей — в 4,3 % случаев. Тромбоз притоков НПВ 1-го порядка имел место у 10,1 % (вторая ПВ — 5,6 %, устья главных печеночных вен — 2,3 %, сочетание — 2,2 %), 2-го порядка — у 4,0 % больных. Инфильтрация стенки НПВ и эндокарда опухолью отмечена в 19,4 и 1,2 % случаев соответственно. Увеличенные до ≥ 1 см забрюшинные лимфатические узлы выявлены у 10,9 % пациентов. Отдаленные метастазы на момент операции диагностированы в 35,7 % случаев (солитарные — 9,1 %). У 21,1 % пациентов имелась одна, у 14,6 % — более одной локализации метастазов. Чаще всего выявляли метастазы в легких (23,2 %), нерегионарных лимфатических узлах (11,1 %) и надпочечниках (6,9 %) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ($n = 768$)

Table 1. Characteristics of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis ($n = 768$)

Характеристика Characteristic	<i>n</i>	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	58 (16–82)	
Пол: Gender:		
мужской male	536	69,8
женский female	232	30,2
Сторона поражения почки: The kidney tumor side:		
правая right	494	64,3
левая left	254	33,1
обе both	20	2,6
Диаметр опухоли почки, медиана (min–max), см Diameter of the kidney tumor, median (min–max), cm	10,0 (2,0–30,0)	
Уровень опухолевого тромбоза: Level of tumor thrombosis:		
почечная вена renal vein	219	28,5
подпеченочный subhepatic	201	26,2
внутрипеченочный intrahepatic	171	22,3
интраперикардиальный intrapericardial	59	7,7
внутрипредсердный intraatrial	111	14,5
внутрижелудочковый intraventricular	7	0,8

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n	%
Длина тромба, медиана (min–max), см Thrombus length, median (min–max), cm	7,0 (1,0–21,5)	
Диаметр тромба, медиана (min–max), см Thrombus diameter, median (min–max), cm	3,0 (0,5–8,0)	
Диаметр головки тромба в камерах сердца, медиана (min–max), см Diameter of the thrombus head in cardiac chambers, median (min–max), cm	2,5 (0,4–6,0)	
Тромбоз инфраренального отдела нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	129	16,8
Тромбоз подвздошных вен Thrombosis of iliac veins	78	10,2
Тромбоз вен нижних конечностей Venous thrombosis of the lower extremities	33	4,3
Тромбоз контралатеральной почечной вены: Thrombosis of the contralateral renal vein:	60	5,7
	46	0,6
	14	5,1
Тромбоз главных печеночных вен Thrombosis of major hepatic veins	35	4,6
Тромбоз коллатералей почечной вены Thrombosis of renal vein collaterals	31	4,0
Врастание опухоли в стенку нижней полой вены Tumor invades into the wall of the inferior vena cava	149	19,4
Врастание опухоли в эндокард Tumor invades the endocardium	9	1,2
Увеличенные забрюшинные лимфатические узлы Enlarged retroperitoneal lymph nodes	84	10,9
Диаметр забрюшинных лимфатических узлов, медиана (min–max), см Diameter of retroperitoneal lymph nodes, median (min–max), cm	2,0 (1,0–10,0)	
Отдаленные метастазы Distant metastases	274	35,7
Солитарные метастазы Solitary metastases	70	9,1
Количество локализаций метастазов: Number of metastatic sites:	162	21,1
	112	14,6
Локализация метастазов: Location of metastases:	178	23,2
	85	11,1
	53	6,9
	23	3,0
	18	2,3
	29	3,8

Предшествующее ТЭ лечение получали 49 (6,5 %) больных (НЭ — 15 (2,0 %), удаление метастазов — 19 (2,5 %), лекарственная терапия, не позволившая достичь объективного ответа, — 15 (2,0 %)). Медиана интервала времени между установкой диагноза и ТЭ составила 3,6 (1–71) мес.

Всем больным выполнено хирургическое вмешательство: в целях эрадикации всех опухолевых очагов — 72,3 %, с циторедуктивной целью — 27,7 %. Объем операции включал НЭ в 97,9 %, ТЭ в 99,9 %, забрюшинную лимфаденэктомию в 99,9 % наблюдений (табл. 2).

В 99,4 % случаев использовался срединный лапаротомный доступ, дополненный стернотомией у 1,4 % больных. У 2 (0,3 %) пациентов астенического телосложения применялся торакоабдоминальный, у 2 (0,3 %) тучных больных — двуподреберный доступ (табл. 3).

Независимо от стороны поражения осуществляли доступ в забрюшинное пространство справа, мобилизовали аортокавальную клетчатку, выделяли, перевязывали и пересекали почечную артерию в области устья. Производили циркулярную мобилизацию тромбированной порции НПВ, перевязывая впадающие в нее коллатерали, и выделяли вторую ПВ. При массивных левосторонних тромбах у 83 (10,8 %) больных пересекали тромбированную левую ПВ между аппаратными швами. На инфраренальный сегмент НПВ и вторую ПВ накладывали турникеты. У всех больных с правосторонними опухолями мобилизовали пораженную почку с паранефрием.

Радиологическая граница тромба находилась в ретропеченочном и наддиафрагмальном отделах НПВ у 348 (45,3 %) больных, что формально являлось показанием к мобилизации печени и правого предсердия.

Таблица 2. Объем хирургического вмешательства у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ($n = 768$)

Table 2. Volume of surgery in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis ($n = 768$)

Показатель Parameter	<i>n</i>	%
Вид хирургического лечения: Type of surgery:		
радикальная нефрэктомия, тромбэктомия radical nephrectomy, thrombectomy	475	61,8
радикальная нефрэктомия, тромбэктомия, удаление метастазов radical nephrectomy, thrombectomy, removal of metastases	68	8,9
радикальное удаление резидуального тромба radical removal of a residual thrombus	11	1,4
радикальное удаление резидуального тромба, метастазов radical removal of a residual thrombus and metastases	1	0,1
циторедуктивная нефрэктомия, тромбэктомия cytoreductive nephrectomy, thrombectomy	202	26,3
циторедуктивная нефрэктомия, тромбэктомия, удаление метастазов cytoreductive nephrectomy, thrombectomy, removal of metastases	7	0,9
циторедуктивная тромбэктомия cytoreductive nephrectomy	3	0,4
эксплоративная операция exploratory surgery	1	0,1
Удаление тромботических масс: Removal of thrombotic mass:	767	99,9
полное complete	659	85,8
неполное incomplete	109	14,2
на всем протяжении on all extent	1	0,1
из инфраренального отдела нижней полой вены from the infrarenal inferior vena cava	107	14,0
из инфраренального отдела нижней полой вены, контралатеральной почечной вены from the infrarenal inferior vena cava and contralateral renal vein	1	0,1
Нефрэктомия Nephrectomy	752	97,9
Забрюшинная лимфаденэктомия Retroperitoneal lymphadenectomy	767	99,9
Удалены метастазы любых локализаций Metastases of any location were removed	78	10,2

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	n	%
Локализация удаленных метастазов*: Location of removed metastases*:		
легкие lungs	12	1,5
кости bones	7	0,9
печень liver	8	1,0
надпочечник adrenal gland	34	4,4
вторая почка second kidney	8	1,0
головной мозг brain	2	0,2
нерегиионарные лимфатические узлы non-regional lymph nodes	3	0,4
слюнная железа salivary gland	1	0,1
мягкие ткани soft tissue	6	0,8
Время удаления метастазов: Time of metastasis removal:		
до тромбэктомии before thrombectomy	19	2,5
симультанно с тромбэктомией simultaneously with thrombectomy	49	6,4
после тромбэктомии after thrombectomy	10	1,3

*У 3 пациентов удалены метастазы 2 локализаций (резекция печени и адреналэктомия — 2, резекция печени и удаление метастаза из мягких тканей — 1).

*Three patients had metastases removed from two sites (liver resection and adrenalectomy in 2 individuals; liver resection and removal of soft tissue metastasis in 1 individual).

Таблица 3. Особенности техники хирургического вмешательства у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом (n = 768)

Table 3. Characteristics of surgical techniques used in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis (n = 768)

Показатель Parameter	n	%
Доступ: Approach:		
срединная лапаротомия median laparotomy	753	98,0
торакоабдоминальный справа right thoracoabdominal approach	2	0,3
двуподреберный bilateral subcostal approach	2	0,3
срединная лапаротомия, стернотомия median laparotomy, sternotomy	11	1,4
Метод сосудистого контроля: Method of vascular control:		
зажим Сатинского на НПВ вокруг тромба Satinsky clamp on the IVC around the thrombus	256	33,4
НПВ выше и ниже тромба, вторая ПВ IVC above and below the thrombus, second RV	244	31,7
НПВ выше и ниже тромба, вторая ПВ, гепатодуоденальная связка IVC above and below the thrombus, second RV, hepatoduodenal ligament	268	34,9

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	n	%
Уровень контроля краниальной границы тромба: Level of control of the cranial thrombus border:		
интраперикардиальный отдел НПВ intrapericardial IVC	227	29,5
НПВ между перикардом и сухожильным центром диафрагмы IVC between the pericardium and the central tendon of the diaphragm	21	2,7
НПВ между диафрагмой и устьями главных печеночных вен IVC between the diaphragm and major hepatic vein orifices	20	2,6
НПВ ниже устьев главных печеночных вен в ретропеченочном отделе IVC below major hepatic vein orifices in the retrohepatic segment	74	9,7
НПВ ниже устьев главных печеночных вен в подпеченочном отделе IVC below major hepatic vein orifices in the subhepatic segment	426	55,5
Время пережатия сосудов, медиана (min—max), мин: Time of vessel ligation, median (min—max), min:		
краниальный отдел НПВ cranial IVC	12 (2—36)	
сосуды гепатодуоденальной связки hepatoduodenal ligament vessels	12 (2—36)	
вторая почечная вена second renal vein	16 (2—97)	
Циркуляторная поддержка: Circulatory support:	11	3,2
кардиопульмонарное шунтирование с кардиopleгией cardiopulmonary bypass with cardioplegia	2	0,6
кардиопульмонарное шунтирование без кардиopleгии cardiopulmonary bypass without cardioplegia	9	2,6
Варианты реконструкции НПВ: Variants of IVC reconstruction:		
ушивание с сохранением просвета suturing with lumen preservation	659	85,8
ушивание дефекта НПВ, перевязка инфраренальной НПВ suturing of IVC defect, ligation of infrarenal IVC	37	4,8
циркулярная резекция с сохранением оттока по левой ПВ circumferential resection with preserved outflow in the left RV	21	2,7
циркулярная резекция с перевязкой левой ПВ circumferential resection with left RV ligation	40	5,2
циркулярная резекция с протезированием трубчатым протезом circumferential resection with tubular grafting	5	0,7
плоскостная резекция с протезированием синтетической заплатой planar resection with synthetic patch grafting	6	0,8

Примечание. НПВ — нижняя полая вена; ПВ — почечная вена.

Note. IVC — inferior vena cava; RV — renal vein.

Однако мы определяли дальнейший ход мобилизации в зависимости от синтопии верхушки тромба с устьями коротких и главных печеночных вен с учетом возможности смещения тромботических масс каудально по просвету НПВ. Хирургическая каудальная граница смещенной вниз верхушки тромба располагалась в подпеченочном отделе НПВ у 78 (10,2 %) больных, радиологически классифицированных в группу ретропеченочного и наддиафрагмального тромбоза.

У 256 (33,4 %) пациентов с тонкими флотирующими тромбами, смещающимися в периренальный отдел НПВ, накладывали зажим Сатинского вокруг тромба в области устья тромбированной ПВ, окаймляя его, вскрывали

просвет НПВ и удаляли тромб. Дефект НПВ ушивали непрерывным атравматическим швом.

У 244 (31,7 %) больных с тромбами, не распространяющимися на устья главных печеночных вен, краниальный турникет накладывали выше головки тромба в подпеченочном (170; 22,1 %) или ретропеченочном отделах НПВ (74; 9,6 %). При этом для выделения нижней половины ретропеченочного отдела НПВ перевязывали и пересекали короткие печеночные вены. Последовательно затянув каудальный турникет на НПВ, турникет на второй ПВ и краниальный турникет на НПВ, продольно рассекали тромбированную НПВ, продлевая разрез вокруг устья тромбированной ПВ, извлекали тромб из венозного

просвета и ушивали дефект непрерывным атравматическим швом после тщательной ревизии интимы сосуда и ее орошения гепаринизированным физиологическим раствором. После ушивания дефекта последовательно снимали каудальный, латеральный и верхний турникеты.

Из 268 (34,9 %) больных с протяженными тромбами, распространяющимися до устьев главных печеночных вен и выше, в 20 (2,6 %) случаях верхний турникет накладывали между диафрагмой и устьями главных печеночных вен, в 21 (2,7 %) — на интрадиафрагмальный отдел НПВ после рассечения сухожильного центра диафрагмы с сохранением целостности перикарда, в 227 (29,6 %) — на интраперикардиальный отдел НПВ после рассечения сухожильного центра диафрагмы и перикарда. У 246 (32,0 %) пациентов выполняли мобилизацию тромбированного ретропеченочного отдела НПВ, в 22 (2,9 %) случаях при протяженных флотирующих тромбах мобилизацию печени не производили. У 11 (1,4 %) больных с головкой тромба, фиксированной к эндокарду и/или пролабирующей в правый желудочек, ТЭ выполняли в условиях сердечно-легочного шунтирования (с холодовой кардиopleгией — 2; 0,6 %). В 257 (33,5 %) наблюдениях циркуляторную поддержку не использовали. Последовательно затягивали каудальный, латеральный турникеты, накладывали зажим Сатинского на гепатодуоденальную связку, после чего затягивали краниальный турникет. При этом у 150 (19,5 %) пациентов с головкой тромба, расположенной ниже турникета, его затягивали до кавотомии, в 107 (14,3 %) случаях при внутрисердечных тромбах верхний турникет затягивали после кавотомии и выведения головки тромба в кавотомический разрез (в 11 (1,4 %) — после удаления головки тромба через атриотомический разрез в условиях сердечно-легочного шунтирования)). Выполняли продольную кавотомию с иссечением устья тромбированной ПВ, производили ТЭ, удаляли фиксированные к интимае фрагменты тромба. После ревизии интимы НПВ ушивали дефект ее стенки по направлению сверху вниз. После ушивания участка НПВ, в который открываются устья главных печеночных вен, накладывали зажим Сатинского тотчас ниже устьев, снимали зажим с гепатодуоденальной связки и краниальный турникет. После этого завершали ушивание НПВ и последовательно снимали каудальный, латеральный и краниальный турникеты.

Полное удаление тромба удалось выполнить 659 (85,8 %), неполное — 109 (14,2 %) больным. При этом были оставлены неудалимые тромботические массы, инвазивовавшие НПВ на всем протяжении и главные печеночные вены, в 1 (0,1 %), в инфраренальном сегменте НПВ — в 107 (14,0 %), в инфраренальном сегменте НПВ и второй ПВ — в 1 (0,1 %) случае.

В случаях инвазии НПВ опухолью выполняли резекцию пораженной части венозной стенки. Реконструкцию просвета НПВ произвели в 670 (87,2 %) случаях (местными тканями — 659 (85,8 %), трубчатым

протезом — 5 (0,7 %), синтетической заплатой — 6 (0,8 %)). У 98 (12,8 %) больных с непроходимой НПВ и сохраненными в процессе мобилизации венозными коллатеральными восстановлением просвета НПВ не выполняли, при этом 37 (4,8 %) пациентам произвели перевязку инфраренального сегмента НПВ, содержавшего неудалимые тромботические массы, 61 (7,9 %) — циркулярную резекцию НПВ (с перевязкой устья левой ПВ — в 40 (5,2 %) наблюдениях) (см. табл. 3).

Пораженную почку единым блоком с опухолевым тромбом удаляли 500 (65,1 %) больным с тромбозом, исходящим из правой ПВ, и 169 (22,0 %) пациентам с левосторонними тромбами небольших размеров. Почку и тромб удаляли отдельно 83 (10,8 %) больным с массивными тромбами, исходящими из левой ПВ. В 1 (0,1 %) наблюдении при технически неудалимом протяженном тромбозе НПВ выполнена биопсия тромба, НЭ не производили.

В 767 (99,9 %) случаях выполнили паракавальную и парааортальную лимфаденэктомию от ножек диафрагмы до бифуркации аорты.

В 78 (10,2 %) наблюдениях произвели удаление отдаленных метастазов (симультанно с ТЭ — 49 (6,4 %), после ТЭ — 10 (1,3 %) пациентам) (см. табл. 2).

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводили при использовании блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows. Взаимосвязь признаков оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона (r) и выполняли оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем $<0,01$. Для выделения независимых прогностических признаков проводили логистический регрессионный анализ. Для оценки точности прогнозирования события использовали ROC-кривые.

Результаты

Медиана операционного времени составила $190 \pm 63,6$ мин, медиана объема кровопотери — $3000 \pm 71,6$ мл. Кровопотеря ≥ 50 % объема циркулирующей крови, трактованная как массивная, зарегистрирована в 35,1 % случаев. Интраоперационные осложнения, отмеченные во время 23 (3,0 %) операций, включали ТЭЛА (0,9 %), диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (0,7 %), остановку сердца (0,5 %) (как следствие снижения преднагрузки на этапе пережатия НПВ (0,4 %) или инфаркта миокарда (0,1 %)), ранение крупных сосудов (0,8 %) и ретромбоз НПВ (0,1 %). Смерть на операционном столе зафиксирована в 8 (1,0 %) наблюдениях и была обусловлена ТЭЛА (0,5 %), геморрагическим шоком (0,4 %) и инфарктом миокарда (0,1 %) (табл. 4).

Таблица 4. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом (n = 768)

Table 4. Short-term surgical outcomes of patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis (n = 768)

Показатель Parameter	n	%
Операционное время, медиана (min–max) Surgery time, median (min–max)	190 (30–580)	
Объем кровопотери, медиана (min–max), мл Blood loss, median (min–max), mL	3000 (0–27 000)	
Кровопотеря ≥50 % объема циркулирующей крови Blood loss ≥50 % of circulating blood	284	35,1
Интраоперационные осложнения, кроме массивной кровопотери: Intraoperative complications, other than massive blood loss:	23	3,0
тромбоэмболия легочной артерии ¹ pulmonary embolism ¹	7	0,9
диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови disseminated intravascular coagulation	5	0,7
остановка сердца ² cardiac arrest ²	3	0,4
ранение крупных сосудов ³ injury of large vessels ³	6	0,8
инфаркт миокарда myocardial infarction	1	0,1
ретромбоз нижней полой вены ⁴ inferior vena cava rethrombosis ⁴	1	0,1
Смерть на операционном столе: Intraoperative death:	8	1,0
от тромбоэмболии легочной артерии due to pulmonary embolism	4	0,5
геморрагического шока due to hemorrhagic shock	3	0,4
инфаркта миокарда due to myocardial infarction	1	0,1
Послеоперационные осложнения, любые ⁵ : Postoperative complications, any ⁵ :	190	25,0
I–II степеней тяжести grade I–II	75	9,9
III–V степеней тяжести grade III–V	115	15,1
Структура осложнений ⁵ Structure of complications ⁵		
Нарушения функции органов брюшной полости, забрюшинного пространства: Dysfunction of organs located in the abdominal cavity and retroperitoneal space:	48	6,3
парез кишечника intestinal paresis	35	4,6
спаечная кишечная непроходимость adhesive intestinal obstruction	2	0,3
панкреатит отечный edematous pancreatitis	48	6,3
Органная недостаточность: Organ failure:	48	6,3
олигурия/анурия oliguria/anuria	48	6,3
печеночная недостаточность liver failure	20	20,6
респираторный дистресс-синдром respiratory distress syndrome	27	3,6
парез кишечника intestinal paresis	35	4,6
энцефалопатия encephalopathy	21	2,8

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатель Parameter	n	%
сердечно-сосудистая недостаточность cardiovascular failure	28	3,7
полиорганная недостаточность multiple organ dysfunction syndrome	40	5,3
Нарушения свертывания крови и их последствия: Blood clotting disorders and their consequences:	44	5,8
коагулопатия coagulopathy	44	5,8
кровотечение из зоны операции bleeding in the operation site	44	5,8
желудочно-кишечное кровотечение gastrointestinal bleeding	9	1,2
гематома в ложе удаленной почки hematoma in the bed of the removed kidney	17	2,2
тромбоэмболия легочной артерии pulmonary embolism	14	1,8
острое нарушение мозгового кровообращения stroke	5	0,7
инфаркт миокарда myocardial infarction	4	0,5
Инфекция: Infection:	20	2,6
пневмония pneumonia	17	2,2
панкреатит инфицированный infectious pancreatitis	2	0,3
сепсис sepsis	11	1,4
Повторные операции ⁵ Repeated surgeries ⁵	35	4,3
Смерть в раннем послеоперационном периоде ⁵ : Death in the early postoperative period ⁵ :	41	5,3
от полиорганной недостаточности due to multiple organ dysfunction syndrome	21	2,8
тромбоэмболии легочной артерии due to pulmonary embolism	7	0,9
сепсиса due to sepsis	6	0,8
острого нарушения мозгового кровообращения due to stroke	4	0,5
инфаркта миокарда due to myocardial infarction	2	0,2
прогрессирования рака почки due to kidney cancer progression	1	0,1

¹В 2 случаях произведена эмболектomia из ствола легочной артерии, в 5 случаях выполнена стернотомия, проводился прямой массаж сердца.

²В связи с резким снижением венозного возврата на этапе пережатия нижней полой вены потребовалось проведение интраоперационной интенсивной терапии.

³Включая ранение правой печеночной вены (n = 2), gastroduodenальной артерии (n = 1), верхней брыжеечной артерии (n = 1), почечной артерии второй почки (n = 2); во всех случаях дефекты ушиты.

⁴Выполнена рекавотомия, удаление геморрагического тромба.

⁵Рассчитано для 760 больных, переживших операцию.

¹Two patients have undergone embolectomy via the pulmonary artery trunk; five patients have undergone sternotomy and open cardiac massage.

²Intraoperative intensive therapy was required due to a sharp decrease in venous return during inferior vena cava compression.

³Including injury to the right hepatic vein (n = 2), gastroduodenal artery (n = 1), superior mesenteric artery (n = 1), renal artery of the second kidney (n = 2); in all patients, defects were sutured.

⁴Repeated cavotomy, hemorrhagic thrombus removal.

⁵Calculated for 760 patients who survived surgery.

Послеоперационные осложнения развились у 25,0 % пациентов и достигли III–V степеней тяжести по шкале Clavien–Dindo в 15,1 % случаев. В структуре осложнений фигурировали нарушения функции органов брюшной полости и забрюшинного пространства (6,3 %), органная и полиорганная недостаточность (6,3 %), нарушения свертывания крови и их последствия (5,8 %) и инфекция (2,3 %). Повторные операции потребовались 4,3 % пациентов. В раннем послеоперационном периоде умер 41 (5,3 %) больной. Причинами смерти служили полиорганная недостаточность (2,8 %), ТЭЛА (0,9 %), сепсис (0,8 %), инсульт (0,5 %), инфаркт миокарда (0,2 %) и прогрессирование рака почки (0,1 %) (см. табл. 4).

В регрессионном анализе выделены факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода (массивная кровопотеря, любые и тяжелые осложнения, смерть), включившие симптомы опухолевого венозного тромбоза, в том числе наличие гепатомегалии,

асцита и состоявшуюся ТЭЛА до операции, исходную анемию, абсолютные показатели длины и диаметра опухолевого тромба (в качестве непрерывных признаков), а также распространение опухолевого венозного тромбоза выше диафрагмы и в инфраренальный сегмент НПВ. Детальные результаты регрессионного анализа приведены в табл. 5.

Независимыми факторами риска госпитальной летальности явились асцит (отношение рисков (ОР) 8,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,2–21,4; $p < 0,0001$), ТЭЛА до операции (ОР 3,5; 95 % ДИ 1,3–9,4; $p = 0,013$), расположение головки тромба выше диафрагмы (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,0; $p = 0,003$). Госпитальная летальность больных с отсутствием факторов риска составила 3,5 % (20/575), с 1 фактором риска – 9,8 % (16/163), с 2 факторами риска – 40,0 % (10/25), с 3 факторами риска – 60,0 % (3/5) (площадь под кривой (AUC) 0,705; $p < 0,0001$ для всех).

Таблица 5. Независимые факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом
Table 5. Independent risk factors for complicated perioperative period in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis

Фактор риска Risk factor	Значимость Significance	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал для отношения рисков 95 % confidence interval for risk ratio
Массивная кровопотеря Massive blood loss			
Тромбоз инфраренального сегмента НПВ Thrombosis of the infrarenal IVC	0,024	3,882	1,197–12,592
Интраоперационные осложнения, кроме массивной кровопотери Intraoperative complications, other than massive blood loss			
Гепатомегалия Hepatomegaly	0,007	5,648	1,623–19,658
Тромбоз инфраренального сегмента НПВ Thrombosis of the infrarenal IVC	0,019	3,392	1,228–9,374
Головка тромба выше диафрагмы Head of the thrombus is located above the diaphragm	0,049	1,367	1,001–1,866
Смерть на операционном столе Intraoperative death			
Головка тромба выше диафрагмы Head of the thrombus is located above the diaphragm	0,023	1,901	1,091–3,311
Диаметр тромба Thrombus diameter	0,002	2,710	1,443–5,089
Послеоперационные осложнения, любые Postoperative complications, any			
Симптомы тромбоза НПВ Symptoms of IVC thrombosis	0,008	1,864	1,178–2,948
Длина тромба Thrombus length	0,025	1,060	1,007–1,116
Послеоперационные осложнения III–V степеней тяжести Grade III–V postoperative complications			
Тромбоз инфраренального сегмента НПВ Thrombosis of the infrarenal IVC	0,000	2,832	1,612–4,976
Анемия Anemia	0,023	1,117	1,015–1,229

Фактор риска Risk factor	Значимость Significance	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал для отношения рисков 95 % confidence interval for risk ratio
Смерть госпитальная Death in hospital			
Асцит Ascites	0,000	8,289	3,205–21,434
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	0,013	3,498	1,297–9,431
Головка тромба выше диафрагмы Head of the thrombus is located above the diaphragm	0,003	1,494	1,141–1,955

Примечание. НПВ – нижняя полая вена.

Note. IVC – inferior vena cava.

Обсуждение

Данная работа обобщает многолетний опыт НЭ, ТЭ, выполненных в клинике урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, предоставляя информацию о возможностях снижения травматизма и достижения оптимальных непосредственных результатов путем адекватной селекции кандидатов для хирургического лечения и индивидуализации оперативной техники. Насколько мы можем судить, это самое крупное одноцентровое исследование, опубликованное к настоящему времени. В представленную работу включены данные 768 больных, в том числе 463 пациентов, результаты лечения которых были опубликованы ранее [5].

В связи с искусственной селекцией кандидатов для НЭ, ТЭ в специализированном учреждении популяция наших пациентов отличается высокой долей больных с протяженным опухолевым тромбозом (44,7 %), инвазией притоков НПВ 1-го и 2-го порядков (10,1 %) и инфраренальным распространением тромба (16,8 %). Также обращает на себя внимание значительная частота симптомного блока венозного оттока от печени (4,2 %) в нашей серии наблюдений. Еще одним существенным отличием пациентов, вошедших в данное исследование, является низкая частота применения циркуляторной поддержки (3,2 %) и высокая доля больных, подвергнутых циркулярной резекции или перевязке НПВ (14,2 %). Все перечисленные факторы отразились на непосредственных результатах НЭ, ТЭ.

НЭ, ТЭ ассоциирована с определенными техническими сложностями, что обуславливает значительную продолжительность операций и высокую частоту осложненного течения периоперационного периода. Медиана времени, затрачиваемого на НЭ, ТЭ, по данным разных авторов, составляет 265–441 мин [2–4], что соответствует нашим результатам (190 мин).

Основными проблемами, с которыми сталкивается операционная бригада во время хирургического вмешательства, являются риск неуправляемого кровотечения и его последствий, возможность непрерывного снижения преднагрузки и вероятность фрагментации опухолевого венозного тромба с последующим развитием ТЭЛА.

Медиана объема кровопотери в нашей серии наблюдений составила 3000 мл, в публикациях других авторов этот показатель колеблется от 1500 до 2000 мл [6–11]. Массивная кровопотеря зарегистрирована у 35,1 % наших пациентов. Основными источниками кровотечения во время НЭ, ТЭ являются хрупкие венозные коллатерали, пересекаемые во время доступа в забрюшинное пространство, мобилизации аорты и НПВ, а также просвет НПВ на этапе кавотомии. Кроме того, измененная анатомия забрюшинного пространства может дезориентировать хирурга и послужить причиной ранения атипично расположенных крупных сосудов (0,8 %). Ожидаемо, независимым фактором риска массивной кровопотери являлся тромбоз инфраренального сегмента НПВ (ОР 3,9; 95 % ДИ 1,2–12,6), приводящий к развитию массивных коллатеральных венозных сосудов.

Для снижения риска массивной кровопотери возможно использование ряда технических приемов. При развитых венозных коллатеральных, являющихся источником кровопотери во время доступа в забрюшинное пространство, возможна перевязка почечной артерии из отдельного доступа у корня брыжейки тонкой кишки. Ранняя перевязка почечной артерии также снижает объем кровопотери при дальнейшей мобилизации НПВ. Перевязка или, при необходимости, пережатие коллатералей НПВ, наряду с временным блоком венозного оттока от нижней половины тела, контралатеральной почки и, при протяженных тромбах, печени

существенно редуцирует кровотечение из НПВ во время кавотомии. Для снижения кровопотери некоторые авторы предлагают использовать предоперационную эмболизацию почечной артерии, однако в многоцентровом исследовании E. Abel и соавт. не подтверждена эффективность данной методики [4]. Еще одним описанным приемом, направленным на снижение объема кровопотери, является временное пережатие аорты в супрацелиакальном отделе [12]. Применение циркуляторной поддержки (сердечно-легочного шунтирования или вено-венозного шунтирования) позволяет осуществлять немедленный прямой возврат крови в русло во время НЭ, ТЭ и часто рутинно используется при протяженных тромбах. Однако, на наш взгляд, высокий риск осложнений, связанных с применением искусственного кровообращения [13], требует взвешенного подхода к выбору кандидатов для хирургического лечения в условиях шунтирования. Адекватные кровопотере инфузия и трансфузия, а также использование систем для аутогемотрансфузии в большинстве случаев позволяют скорректировать гемодинамические показатели. Несмотря на высокую частоту массивных кровопотерь (35,1 %), фатальный геморрагический шок развился только у 0,4 %, а диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови — у 0,7 % наших пациентов.

Частота других интраоперационных осложнений в нашей серии наблюдений составила 3,0 %. Смерть на операционном столе зарегистрирована в 1,0 % случаев, что соответствует данным других центров (0–1,3 %) [2, 3]. Чаще всего причиной летальных исходов служила ТЭЛА (0,5 %). Интраоперационная ТЭЛА развилась у 7 (0,9 %) наших больных, при этом во всех случаях фрагментация опухолевого тромба произошла на этапе мобилизации НПВ, т.е. не могла быть предотвращена путем выполнения НЭ, ТЭ в условиях фармакохолодовой кардиopleгии, используемой непосредственно на этапе удаления головки тромба из правых отделов сердца. Тем не менее наш опыт свидетельствует о необходимости избегать грубых манипуляций с тромбированной НПВ во избежание развития ТЭЛА. Выполнение экстренной эмболектomie ($n = 2$) и проведение реанимационных мероприятий, включая прямой массаж сердца ($n = 5$), позволили добиться эффекта в 3 из 7 случаев миграции фрагментов тромба в ствол легочной артерии (см. табл. 4).

Одним из доводов сторонников циркуляторной поддержки во время НЭ, ТЭ является возможность предотвратить риск критического снижения преднагрузки на этапе пережатия НПВ [13]. Однако частота данного осложнения низка и, по нашим данным, составляет 0,4 %. При этом во всех наблюдениях восстановление кровотока по НПВ после ушивания кавотомического разреза в условиях инотропной, вазопрессорной поддержки и инфузионно-трансфузионной терапии позволило нормализовать сердечную функцию.

Значительно увеличенная не смещаемая печень и выраженный склероз забрюшинной клетчатки вокруг тромбированной НПВ в сочетании с массивными венозными коллатеральными существенно затрудняют мобилизацию, повышая вероятность развития осложнений. Закономерно, факторами риска интраоперационных осложнений в нашей серии наблюдений являлись гепатомегалия, обусловленная блоком венозного оттока от печени (ОР 5,7; 95 % ДИ 1,6–19,7), и тромбоз инфраренального сегмента НПВ (ОР 3,4; 95 % ДИ 1,2–9,4).

Основным тромбометрическим показателем, определяющим технику операции, является положение хирургической верхушки внутрисосудистой опухоли. При этом распространение тромбов выше диафрагмы, как правило, требует мобилизации печени, а также осуществления доступа к интраперикардальному сегменту НПВ и правому предсердию, что сопряжено с увеличением риска интраоперационных осложнений в 1,4 (95 % ДИ 1,0–1,9) раза и риска смерти на столе — в 1,9 (95 % ДИ 1,1–3,3) раза. Диаметр тромба также оказывает существенное влияние на ход вмешательства: по мере увеличения диаметра тромба нарастает техническая сложность мобилизации, резекции и реконструкции НПВ. По нашим данным, риск смерти на столе нарастает по мере увеличения диаметра внутрисосудистой опухоли; пограничное значение диаметра тромба не выделено из-за малого количества смертей.

Частота послеоперационных осложнений НЭ, ТЭ высока и, по данным разных авторов, достигает 15–78 % [4, 14–16]. В нашей серии наблюдений послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 25,0 % пациентов и достигли III–V степеней тяжести в 15,1 % случаев. Наличие симптомов тромбоза НПВ повышало риск осложненного течения послеоперационного периода в 1,9 (95 % ДИ 1,2–3,0) раза. Кроме того, частота осложнений нарастала по мере увеличения абсолютных показателей длины тромба. P. Toren и соавт. также отметили рост частоты осложнений с 18 % при опухолевом венозном тромбозе I уровня до 20 % при тромбах II уровня, 26 % — при тромбах III уровня и 47 % — при тромбах IV уровня [15]. Независимыми факторами риска тяжелых послеоперационных осложнений у наших больных являлись исходная анемия (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,0–1,2) и инфраренальный тромбоз (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,6–5,0).

Функциональные последствия НЭ, ТЭ определяются удалением почки, частично сохранившей свою функцию, и изменением аномальной анатомии венозного русла, к которой адаптирован пациент, в сочетании с большим объемом кровопотери и клинически значимыми гемодинамическими сдвигами во время операции. Все эти факторы определяют структуру осложнений, включающих спектр последствий, характерных для расширенных оргоаноуносящих операций в онкологической

хирургии: нарушения функции органов брюшной полости и забрюшинного пространства (6,3 %), органная/полиорганная недостаточность (6,3 %), нарушения свертывания крови и их последствия (5,8 %), инфекция (2,3 %). Другими авторами отмечена сходная структура осложнений НЭ, ТЭ [3, 15]. Повторные операции потребовались 4,3 % наших пациентов, что соответствует результатам других клиник [15].

В разных сериях наблюдений госпитальная летальность оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом составляет 1,5–10 % [4, 14–16], что соответствует нашим данным (6,4 %). Существенные различия характеристик пациентов, включенных в разные исследования, привели к выделению специфичных для каждой популяции больных факторов риска периоперационной смерти. Так, в многоцентровом исследовании Е. Abel и соавт. многофакторный анализ подтвердил негативное влияние низкого соматического статуса, гипоальбуминемии и повышения уровня аспартатаминотрансферазы на летальность в периоперационном периоде [4]. При анализе данных первых 463 больных, оперированных в нашей клинике, в качестве факторов риска мы выделили верхнюю границу тромба выше нижней границы печени, тромбоз контралатеральной ПВ, клиренс креатинина <60 мл/мин/1,73 м² и лактацидоз [5]. Получив подобные результаты, в дальнейшем мы использовали комплекс вышеперечисленных факторов в качестве критерия исключения кандидатов для хирургического лечения. В связи с этим после включения в анализ последующих 305 больных мы выделили другой спектр независимых факторов риска госпитальной летальности: асцит, ТЭЛА до операции и распространение тромба выше диафрагмы. По нашим данным, количество вышеперечисленных признаков является значимым предиктором госпитальной летальности, возрастающей от 3,5–9,8 % при 0–1 факторе риска, до 40,0–60,0 % при 2–3 факторах риска.

НЭ, ТЭ – технически сложное хирургическое вмешательство. Традиционная методика НЭ, ТЭ хорошо отработана и многократно описана, однако взгляды представителей разных хирургических школ на некоторые технические аспекты данного вмешательства существенно расходятся. В том числе бурные дискуссии

вызывают оптимальные уровни сосудистого контроля на этапе кавотомии и показания к циркуляторной поддержке при протяженном опухолевом венозном тромбозе. Редкие клинические ситуации, касающиеся тромбов, исходящих из ретроаортальной левой ПВ, распространяющихся инфраренально, в притоки НПВ («крестообразные тромбы»), инвазирующих НПВ на значительном протяжении, требуют выполнения нетрадиционных и технически сложных хирургических маневров. Как показывает наш опыт, даже в специализированных хирургических центрах частота тяжелых осложнений и летальность оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом высоки. По данным метаанализа R. Hsu и соавт., выполнение НЭ, ТЭ в специализированных центрах снижает риск госпитальной смерти на 52 % (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,29–0,81; $p < 0,01$) по сравнению с клиниками, где подобные операции выполняются редко [17].

Заключение

Оставаясь наиболее эффективным методом лечения рака почки с опухолевым венозным тромбозом, НЭ, ТЭ является технически сложным хирургическим вмешательством, ассоциированным со значительной кровопотерей, высокой частотой осложнений и периоперационной летальностью. Риск неблагоприятного течения периоперационного периода повышается у пациентов с симптомами опухолевого венозного тромбоза, в том числе гепатомегалией, асцитом и ТЭЛА до операции, исходной анемией, распространением тромба выше диафрагмы и в инфраренальный сегмент НПВ. Независимыми факторами риска госпитальной летальности оперированных больных являются асцит, ТЭЛА до операции и наддиафрагмальный тромбоз. Наличие ≥ 2 факторов риска повышает частоту госпитальных смертей до ≥ 40 %. Для улучшения непосредственных результатов НЭ, ТЭ требуется не только тщательный подход к выбору хирургической техники и формулировке показаний к циркуляторной поддержке, но и адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения. Мы предлагаем использовать выделенные нами факторы риска госпитальной летальности для отбора больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом, способных перенести НЭ, ТЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Атдоев В.А., Амоев З.В., Данилов А.А. и др. Хирургическое лечение рака почки с протяженными тромбами нижней полой вены: осложнения и отдаленные результаты. *Онкоурология* 2017;13(1):37–44. [Atduev V.A., Amoev Z.V., Danilov A.A. et al. Surgical treatment of kidney cancer with extended inferior vena cava thrombosis: complications and long-term results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-37-44.
2. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 2004;94(1):33–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
3. Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU Int* 2011;107(9):1386–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09661.x.
4. Abel E.J., Thompson R.H., Margulis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol* 2014;66(3):584–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.029.
5. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. *Онкоурология* 2014;13(1):31–9. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Predictors of the immediate results of thrombectomy in kidney cancer patients with tumor venous thrombosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;13(1):31–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-31-39.
6. Subramanian V.S., Stephenson A.J., Goldfarb D.A. et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009;74(1):154–9. DOI: 10.1016/j.urology.2008.12.084.
7. Radak D., Milojevic P., Babic S. et al. Renal tumor with tumor thrombus in inferior vena cava and right atrium: the report of five cases with long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2011;43(4):1033–8. DOI: 10.1007/s11255-011-9937-6.
8. Parra J., Drouin S.J., Hupertan V. et al. Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(5):422–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.01.028.
9. Helfand B.T., Smith N.D., Kozlowski J.M., Eskandari M.K. Vena cava thrombectomy and primary repair after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: single-center experience. *Ann Vasc Surg* 2011;25(1):39–43. DOI: 10.1016/j.avsg.2010.05.020.
10. Delis S., Derveniz C., Lytras D. et al. Liver transplantation techniques with preservation of the natural venovenous bypass: effect on surgical resection of renal cell carcinoma invading the inferior vena cava. *World J Surg* 2004;28(6):614–9. DOI: 10.1007/s00268-004-7217-7.
11. Zini L., Koussa M., Haulon S. et al. Results of endoluminal occlusion of the inferior vena cava during radical nephrectomy and thrombectomy. *Eur Urol* 2008;54(4):778–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.016.
12. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y. et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39(4):829–35. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.12.004.
13. Simon R.M., Kim T., Espiritu P. et al. Effect of utilization of veno-venous bypass vs. cardiopulmonary bypass on complications for high level inferior vena cava tumor thrombectomy and concomitant radical nephrectomy. *Int Braz J Urol* 2015;41(5):911–19. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0371.
14. Boorjian S.A., Sengupta S., Blute M.L. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU Int* 2007;99(5 Pt B):1239–44. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06826.x.
15. Toren R., Abouassaly N., Timilshina G. et al. Results of a national population-based study of outcomes of surgery for renal tumors associated with inferior vena cava thrombus. *Urology* 2013;82(3):572–7. DOI: 10.1016/j.urology.2013.04.054.
16. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma–Venous Thrombus Consortium (IRCC–VTC). *Curr Urol Rep* 2014;15(5):404. DOI: 10.1007/s11934-014-0404-7.
17. Hsu R.C.J., Salika T., Maw J. et al. Influence of hospital volume on nephrectomy mortality and complications: a systematic review and meta-analysis stratified by surgical type. *BMJ Open* 2017;7(9):e016833. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016833.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди: сбор материала;
М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Н.Л. Ватакмадзе: сбор материала, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.B. Matveev, I.S. Stilidi: collection of material;
M.I. Volkova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
N.L. Vashakmadze: collection of material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Н.Л. Ватакмадзе / N.L. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2590>
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Рецензия на статью «Техника и непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Review of the article "Technique and short-term outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinic, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"

Несмотря на появление и внедрение в широкую клиническую практику новых методов ранней диагностики злокачественных поражений паренхимы почек, не уменьшается число пациентов, имеющих опухолевый тромбоз магистральных венозных сосудов, что можно отнести к запущенным стадиям злокачественного процесса. Это объясняет актуальность обсуждаемой темы.

Проблема опухолевого тромбоза нижней полой вены (НПВ) при раке почки связана как с методологическими аспектами, так и с техническими особенностями оснащения и выполнения операции.

Авторы делятся опытом и предлагают собственный лечебный алгоритм для пациентов с опухолевым тромбозом НПВ при почечно-клеточном раке.

Впечатляет значительное количество даже для специализированных центров анализируемого материала — 768 случаев. Треть всех пациентов (35,7 %) имели отдаленные метастазы, что говорит о паллиативном характере операции у них.

Авторы уделяют значительное внимание техническим деталям операции. Подробно обсуждаются все этапы хирургического лечения, особенностью которого является массивная кровопотеря, имевшая место у 35,1 % больных. В связи с этим крайне важно наличие технических возможностей для проведения сердечно-легочного шунтирования, интраоперационной реинфузии.

Обращено внимание на целесообразность реконструкции НПВ собственными тканями в большинстве случаев (85,8 %), а у 98 (12,8 %) пациентов с непроходимостью НПВ ее перевязка не привела к фатальным последствиям.

Для определения риска госпитальной летальности авторами предложен спектр факторов, на основе которых разработана шкала прогноза хирургического лечения. Это имеет большое практическое значение.

Значительная периоперационная летальность (6,4 %) и высокий уровень послеоперационных осложнений (25 %) характеризуют рассматриваемую группу пациентов как очень сложную для хирургического лечения. Однако отсутствие альтернативы делает имеющийся риск оправданным.

Изложенный в статье материал по объему, методам анализа соответствует требованиям не только российских периодических изданий, но и зарубежных, представляет несомненный интерес для онкологов, урологов и онкоурологов.

П.А. Карнаух, д.м.н.
(ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России)

Осложнения робот-ассистированных и лапароскопических резекций почек

С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елоев

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Анатольевич Ракул 79119257502@yandex.ru

Цель исследования – анализ осложнений при лапароскопической и робот-ассистированной резекции почек.

Материалы и методы. Изучены интра- и послеоперационные осложнения у 246 больных раком почки, которым была выполнена резекция почки. Лапароскопический метод использовали в 68 (27,3 %), робот-ассистированный – в 178 (71,5 %) случаях. Интраоперационные осложнения оценивали по классификации Rosenthal, послеоперационные осложнения – согласно классификации Clavien–Dindo.

Результаты. Общая частота интраоперационных осложнений составила 12,6 %. Самым частым интраоперационным осложнением было кровотечение, не требующее гемотрансфузии (grade I), – 5,69 % (при лапароскопическом доступе – в 3 (4,41 %), при робот-ассистированном – в 11 (6,18 %) случаях). Кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии, и повреждения внутренних органов, которые были восстановлены интраоперационно (grade II), зафиксированы при лапароскопическом и робот-ассистированном доступе в 4,41 и 2,25 % случаев соответственно. Осложнения, приведшие к утрате какого-либо органа (нефрэктомия, спленэктомия), наблюдались в 2,94 и 4,49 % случаев соответственно. Интраоперационных летальных исходов (grade IV) не зарегистрировано.

Частота послеоперационных осложнений составила 18,29 %. Малые осложнения ($\leq$ II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) выявлены у 16 (6,5 %) пациентов (при лапароскопическом доступе – у 7,35 %, при робот-ассистированном – у 6,18 %). Серьезные осложнения ($\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) выявлены в 29 (11,79 %) случаях (при лапароскопическом доступе – в 14,71 %, при робот-ассистированном – в 10,67 %).

При опухолях с индексом RENAL 4–6 частота послеоперационных осложнений составила при лапароскопическом доступе 14,7 %, при робот-ассистированном – 7,1 %; с RENAL 7–9 – 21,9 и 13,0 % соответственно. В группе опухолей высокой сложности (RENAL 10–12) применялся только робот-ассистированный доступ, частота послеоперационных осложнений составила 22,0 %.

Заключение. Резекция почки при опухолях почек – эффективное и безопасное хирургическое пособие. Частота осложнений при использовании лапароскопического доступа выше, чем при применении робот-ассистированной методики в группах опухолей низкой и средней сложности. При опухолях высокой сложности робот-ассистированный доступ является приоритетным. Наибольшее количество серьезных осложнений наблюдается при резекции почек со сложными опухолями.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, осложнение, лапароскопическая резекция почки, робот-ассистированная резекция почки

Для цитирования: Ракул С.А., Поздняков К.В., Елоев Р.А. Осложнения робот-ассистированных и лапароскопических резекций почек. Онкоурология 2021;17(2):34–45. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-34-45.

Complications of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy

S.A. Rakul, K.V. Pozdnyakov, R.A. Eloev

City Hospital No. 40; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint-Petersburg 197706, Russia

Contacts: Sergey Anatol'evich Rakul 79119257502@yandex.ru

Objective: to analyze complications after laparoscopic and robotic-assisted partial nephrectomy.

Materials and methods. In our study was included 246 cases. Intra- and postoperative complications were studied after nephron-sparing surgery. The laparoscopic approach was used in 68 (27.3 %) cases, the robot-assisted – in 178 (71.5 %) cases. Intraoperative complications were assessed according to the Rosenthal classification, postoperative complications – according to the Clavien–Dindo classification.

Results. The overall incidence of intraoperative complications was 12.6 %. The most frequent intraoperative complication was bleeding that did not require blood transfusion (grade I) – 5.69 % (laparoscopic approach – in 3 (4.41 %) cases, robot-assisted approach – in 11 (6.18 %) cases). Bleeding requiring blood transfusion and injuries of internal organs, which were restored intraoperatively (grade II), were recorded in laparoscopic and robot-assisted approaches in 4.41 % and 2.25 % of cases, respectively. Complications leading to the loss of organ (nephrectomy, splenectomy) were observed in 2.94 % and 4.49 % of cases, respectively. Intraoperative deaths (grade IV) were not registered.

The incidence of postoperative complications was 18.29 %. Minor complications (Clavien–Dindo $\leq$ II) were detected in 16 (6.5 %) patients (laparoscopic approach – 7.35 %, robot-assisted approach – 6.18 %). Serious complications (Clavien–Dindo $\geq$ III) were detected in 29 (11.79 %) cases (with laparoscopic approach – 14.71 %, robot-assisted – 10.67 %). In the group of tumors with the RENAL index 4–6, the incidence of postoperative complications was 14.7 % with the laparoscopic approach, and 7.1 % with the robot-assisted approach; in the RENAL 7–9 group – 21.9 % and 13.0 %, respectively. In the group of tumors of high complexity (RENAL 10–12), only the robot-assisted approach was used, the incidence of postoperative complications was 22.0 %.

Conclusion. Partial nephrectomy for kidney tumors is an effective and safe surgical technique. The incidence of complications when using the laparoscopic approach is higher than when using the robot-assisted technique in groups of tumors of simple and medium complexity. For tumors of high complexity, robot-assisted approach is a priority. The largest number of serious complications is observed with partial nephrectomy with complex tumors.

Key words: kidney cancer, partial nephrectomy, complication, laparoscopic partial nephrectomy, robot-assisted partial nephrectomy

For citation: Rakul S.A., Pozdnyakov K.V., Eloev R.A. Complications of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):34–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-34-45.

Введение

Основным методом лечения больных, страдающих раком почки, наряду с радикальной нефрэктомией является резекция почки [1, 2]. В современных руководствах рекомендовано выполнять резекцию опухолей почек во всех случаях, когда это возможно [3, 4]. В последние десятилетия произошло смещение приоритета в сторону использования малоинвазивных методик (лапароскопических и робот-ассистированных) в хирургии рака почки, в том числе при выполнении органосохраняющих операций [5, 6]. Эти виды хирургического лечения демонстрируют отличные интра- и послеоперационные результаты (малый объем кровопотери, короткий период госпитализации и реабилитации), хотя считаются более сложными и требуют специализированных навыков хирурга [1, 2]. Робот-ассистированные операции нашли свое распространение в онкоурологии и позволили значительно расширить показания для резекции почки [7].

Малоинвазивная резекция почки ввиду своей сложности сопровождается большей частотой осложнений по сравнению с малоинвазивной радикальной нефрэктомией [8, 9]. Частота осложнений и их характер при выполнении органосохраняющих вмешательств широко освещены в зарубежной литературе, тогда как в отечественной литературе описаны крайне скудно.

Цель исследования — освещение специфических осложнений при лапароскопической и робот-ассистированной резекции почки и оценка результатов малоинвазивного органосохраняющего лечения 248 больных, страдающих раком почки.

Специфические осложнения при резекции почки, профилактика и методы борьбы с ними

Кровотечение. Одним из наиболее частых осложнений резекции почки является кровотечение, которое может возникать в ходе и после оперативного вмешательства как в раннем, так и в отдаленном периоде. Это связано с высокой степенью кровоснабжения и особой системой архитектоники сосудов паренхиматозного органа. Для минимизации кровопотери операции на почке выполняют с определенными приемами, цель которых — снижение/ликвидация кровотока в органе или его части (ишемия тотальная, сегментарная, общая гипотония). При небольших новообразованиях почки возможна их резекция без применения ишемии.

В целях минимизации рисков интраоперационного кровотечения обязательно проводится предоперационное планирование (создание трехмерной компьютерной модели), которое включает изучение топографии сосудов, кровоснабжающих почку и опухоль, а также выбор адекватного типа применяемой ишемии почки. Качественная визуализация операционного поля, диссекция почечных сосудов независимо от размера опухоли, клипирование сосудов, непосредственно питающих опухоль, наложение гемостатических швов после резекции образования являются профилактикой данного осложнения во время выполнения хирургического пособия.

Причинами интраоперационного кровотечения при органосохраняющей операции могут быть наличие добавочной почечной артерии, не выявленной при компьютерной томографии (КТ), недостаточное пережатие почечной артерии сосудистым зажимом, венозное кровотечение вследствие ретроградного кровотока.

Массивное кровотечение также может возникнуть при восстановлении кровотока в почке или ее сегменте после удаления сосудистых зажимов вследствие неадекватности гемостатических швов, наложенных на паренхиму почки.

В случае возникновения массивного кровотечения при выполнении резекции без какого-либо варианта ишемии или с вариантом сегментарной ишемии оптимальным является наложение сосудистого зажима типа «бульдог» на почечную артерию или зажима Сатинского на почечную ножку и продолжение операции в режиме тотальной ишемии.

При повреждении почечных сосудов при их диссекции проводится ушивание дефекта (пролен 4/0–5/0). Ушивание дефекта артериального сосуда следует осуществлять при его пережатии проксимальнее повреждения. При повреждении нижней полой или почечной вены интенсивность венозного кровотечения возможно уменьшить путем повышения давления газа в брюшной полости (под контролем уровня гиперкапнии), что улучшит условия наложения сосудистого шва.

Кровотечение из паренхимы почки после снятия зажимов с почечной ножки говорит о неадекватном ушивании сосудов паренхимы. В этой ситуации также стоит повысить инсультационное давление в брюшной полости, проводить компрессию инструментами на почечную ткань в зоне резекции с одновременным наложением дополнительных швов на дефект паренхимы с подтягиванием предыдущих. Повторное наложение сосудистых зажимов на почечную ножку не проводится. При развитии неконтролируемого кровотечения и неэффективности попыток его остановки стоит перейти к выполнению экстренной радикальной нефрэктомии. При невозможности ее выполнения лапароскопическим доступом следует перейти к традиционному открытому вмешательству.

Причиной ранних послеоперационных кровотечений (1-е сутки) является недостаточная обработка сосудов паренхимы почки при ее реконструкции. Способствовать кровотечению могут значительные колебания артериального давления у пациента и/или применение избыточной антикоагулянтной терапии. Признаки послеоперационного кровотечения — нестабильность гемодинамики, снижение уровня гемоглобина, значительное отделение крови по страховому дренажу. Данные, полученные при экстренной КТ и/или ультразвуковом исследовании, позволяют выбрать консервативный или оперативный подход в лечении этого осложнения.

Развитие отсроченного (через несколько недель/месяцев после операции) кровотечения в большинстве случаев проявляется стойкой гематурией и может свидетельствовать о формировании псевдоаневризмы или артериовенозной фистулы. В этом случае пациент нуждается в выполнении КТ-ангиографии с последующей ангиоэмболизацией источника кровотечения. Если

ангиоэмболизация неэффективна, в качестве крайней меры возможно прибегнуть к хирургическому лечению, вплоть до выполнения нефрэктомии.

Мочевые затеки. В момент выполнения органосохраняющей операции при крупных, сложных и интрапаренхиматозных опухолях возможно преднамеренное или непреднамеренное повреждение целостности чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки. Своевременная интраоперационная визуализация такого дефекта дает возможность его ушивания и исключает попадание мочи за пределы почки. Однако, если резекция новообразования проводится в условиях геморагии, то отсутствует возможность выявления и закрытия дефекта ЧЛС интраоперационно, что приводит в дальнейшем к мочевым затекам.

Большое количество отделяемого по страховому дренажу в раннем послеоперационном периоде (более 200 мл/сут) может указывать на повреждение ЧЛС почки. В такой клинической ситуации биохимическое исследование отделяемого по дренажу в целях оценки уровня креатинина позволит диагностировать это осложнение. КТ-урография также поможет определить наличие и локализацию дефекта ЧЛС. При идентифицировании уриномы/урогематомы необходимы ее удаление методом чрескожного дренирования под ультразвуковым наведением и ретроградная установка внутреннего мочеточникового стента для восстановления естественного пассажа мочи. Этот маневр приводит к герметизации ЧЛС. Повторные операции в целях хирургического закрытия дефекта ЧЛС рассматриваются в исключительных случаях.

Неспецифические осложнения резекции почки

Повреждение внутренних органов чаще всего происходит в момент установки портов или при заведении эндохирurgical инструментов в брюшную полость. Повреждение паренхиматозных органов (печень и селезенка) довольно быстро проявляет себя кровотечением, и в силу этого повреждение выявляется интраоперационно. Для устранения небольших источников повреждения возможно использование монополярной и/или аргонно-плазменной коагуляции. Однако при сохранении жизнеугрожающего кровотечения, неадекватности малоинвазивного гемостаза необходимо привлечение специалистов общехирургического профиля для консультирования и выполнения хирургических пособий (ушивание раны, тампонирующее, резекция или удаление органа).

Повреждение кишечника также является серьезным осложнением резекции почки, особенно если его не распознать в момент операции. Оказание пособия при повреждении полых органов зависит от локализации и величины дефекта. В случае небольшого повреждения кишки возможно интраоперационное его ушивание. При массивных дефектах или в случае

отсутствия у хирурга соответствующего опыта показана конверсия с привлечением специалистов. При не выявленном интраоперационно повреждении полового органа в послеоперационном периоде характерны боли и вздутие живота, тошнота, лихорадка, лейкоцитоз в крови, а также появление кишечного отделяемого по страховым дренажам. В таких ситуациях необходимы экстренная хирургическая ревизия органов брюшной полости и устранение дефекта кишечника ввиду возможного прогрессирования перитонита и развития септического состояния с угрозой летального исхода.

Инфекционно-воспалительные осложнения. При массивном повреждении паренхимы почки и/или повреждении целостности ЧЛС почки в послеоперационном периоде возможно развитие острого пиелонефрита. Характерными симптомами данного осложнения являются фебрильная лихорадка, боли в поясничной области, нарастание лейкоцитоза в крови. Для исключения обструктивного характера острого пиелонефрита необходимо выполнить ультразвуковое исследование почек. При подозрении на наличие очаговых образований в паренхиме/паранефральной клетчатке почки показано выполнение КТ с контрастированием. Посев мочи на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам позволит определить ее микробиологический состав и подобрать антибактериальный препарат.

Материалы и методы

В урологическом отделении Городской больницы №40 г. Санкт-Петербурга в период с августа 2012 г. по сентябрь 2020 г. под наблюдением находились 248 пациентов, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение по поводу рака почки. Было выполнено 249 вмешательств (1 пациентке с двусторонним поражением почек последовательно проведены вмешательства с обеих сторон). Всем пациентам планировалась и выполнена резекция почки, но у 9 (3,66 %) больных вследствие различных причин операция завершилась нефрэктомией. Робот-ассистированный метод использовался в 178 (71,5 %), лапароскопический — в 68 (27,3 %) и открытый — в 3 (1,2 %) случаях. Проспективно оценивали послеоперационные осложнения в течение 12 мес.

В настоящее исследование были включены 246 из 249 вмешательств с использованием малоинвазивных методов (лапароскопического и робот-ассистированного). Всем пациентам перед операцией было проведено обследование, включавшее стандартные лабораторные, клинические и инструментальные исследования, в том числе КТ или магнитно-резонансную томографию органов брюшной и грудной полости.

Демографические и клинические данные пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and clinical characteristic of patients

Характеристика Characteristic	Всего Total	Лапароскопическая операция Laparoscopic surgery	Робот-ассистированная операция Robot-assisted surgery	p
Число вмешательств, n (%) Number of operation, n (%)	249 (100)*	68 (27,31)	178 (71,49)	—
Возраст пациентов, медиана (IQR), лет Median age (IQR), years	61,48 (53,02–67,49)	64,0 (57,6–69,0)	60,0 (50,8–66,4)	0,0004
Пол, n (%): Gender, n (%):				—
мужской male	135 (54,22)	33 (48,53)	100 (56,18)	
женский female	114 (45,78)	35 (51,47)	78 (43,82)	
Индекс массы тела, медиана (IQR), кг/м ² Median body mass index (IQR), kg/m ²	28,26 (24,8–31,14)	27,97 (24,28–31,14)	28,02 (24,82–31,27)	0,5
Размер новообразования, медиана (IQR), см Median tumor size (IQR), cm	3,85 (2,8–4,9)	3,0 (2,2–4,0)	4,15 (3,1–5,2)	0,00001
Клиническая стадия заболевания, n (%): Clinical stage, n (%):				—
cT1a	141 (56,63)	54 (79,41)	85 (47,75)	
cT1b	92 (37,35)	13 (19,12)	79 (44,38)	
cT2a	15 (6,02)	1 (1,47)	14 (7,87)	
Индекс по шкале RENAL, медиана (IQR) Median RENAL index (IQR)	8 (6–9)	6,5 (5–8)	8 (7–10)	0,00001

Характеристика Characteristic	Всего Total	Лапароскопическая операция Laparoscopic surgery	Робот-ассистированная операция Robot-assisted surgery	p
Индекс по шкале RENAL, n (%): RENAL index, n (%):				
4–6	62 (24,9)	34 (50,0)	28 (15,73)	
7–9	135 (54,22)	32 (47,06)	100 (56,18)	
10–12	52 (20,88)	2 (2,94)	50 (28,09)	

*В исследование не включены 3 больных, которым выполнены 3 открытые операции.

Примечание. Здесь и в табл. 2: IQR – межквартильный размах.

*The study did not include 3 patients who underwent 3 open operations.

Note. Here and in table 2: IQR – interquartile range.

В группе пациентов, подвергшихся лапароскопической резекции почки, преобладали женщины, возраст пациентов на момент операции составил 64,0 (57,6–69,0) года. Медиана размера образования почки составила 3,0 (2,2–4,0) см. По клинической стадии заболевания пациенты были распределены следующим образом: cT1a – 54 (79,41 %), cT1b – 13 (19,12 %), cT2a – 1 (1,47 %); по нефрометрическому индексу RENAL: 4–6 баллов – 34 (50,0 %), 7–9 баллов – 32 (47,06 %), 10–12 баллов – 2 (2,94 %).

Пациенты группы робот-ассистированной резекции почки имели достоверно меньший возраст – 60 (50,8–66,4) лет, больший размер новообразования почки – 4,15 (3,1–5,2) см и более сложные (по шкале RENAL) опухоли ($p < 0,005$). Стадии cT1a, cT1b и cT2a определялись в 85 (47,75 %), 79 (44,38 %), 14 (7,87 %) случаях

соответственно. Опухоли с нефрометрическим индексом RENAL 4–6 определялись в 28 (15,73 %) случаях, RENAL 7–9 – в 100 (56,18 %), RENAL 10–12 – в 50 (28,09 %). Следует подчеркнуть, что пациентам с крупными ($>4,0$ см) и сложными (по шкале RENAL) опухолями преимущественно выполняли робот-ассистированные вмешательства, тогда как при малых опухолях – лапароскопические.

Интраоперационные и клинические данные пациентов представлены в табл. 2.

В обеих группах в подавляющем большинстве случаев (86,75 %) использовали трансабдоминальный доступ. Медиана длительности операции составила 160 (130–190) мин. Зафиксировано достоверное увеличение продолжительности операции в группе робот-ассистированной резекции почки по сравнению

Таблица 2. Операционные и клинические данные пациентов

Table 2. Surgical outcomes

Характеристика Characteristic	Всего Total	Лапароскопическая операция Laparoscopic surgery	Робот-ассистированная операция Robot-assisted surgery	p
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	246 (100)	68 (27,31)	178 (71,49)	—
Операционный доступ, n (%): Surgical approaches, n (%):				
трансабдоминальный transabdominal	213 (86,59)	53 (77,94)	160 (89,89)	—
забрюшинный retroperitoneal	33 (13,41)	15 (22,06)	18 (10,11)	
Длительность операции, медиана (IQR), мин Median duration of surgery (IQR), min	160 (130–190)	145 (115–170)	165 (140–205)	0,0005
Объем кровопотери, медиана (IQR), мл Median blood loss (IQR), ml	100 (50–275)	100 (50–300)	100 (50–200)	0,84
Гемотрансфузия, n (%) Blood transfusion, n (%)	14 (5,69)	5 (7,35)	7 (3,93)	0,29

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристика Characteristic	Всего Total	Лапароскопическая операция Laparoscopic surgery	Робот-ассистированная операция Robot-assisted surgery	p
Тип ишемии, n (%): Type of ischemia, n (%):				
без ишемии zero ischemia	33 (13,41)	18 (26,47)	15 (8,43)	—
сегментарная ишемия segmental ischemia	47 (19,11)	5 (7,35)	42 (23,6)	
тотальная тепловая ишемия total warm ischemia	166 (67,48)	45 (66,18)	121 (67,98)	
Длительность госпитализации, медиана (IQR), сут Median duration of hospital stay (IQR), days	5 (4–7)	6 (4–8)	5 (4–7)	0,14

с лапароскопической резекцией. Объем кровопотери и частота гемотрансфузии достоверно не различались. При выборе типа ишемии почки отмечается выраженное преобладание использования тотальной тепловой ишемии (67,48 %). Сегментарная ишемия применялась в 19,11 % случаев, без ишемии резекция почки выполнена в 13,41 % случаев. Продолжительность госпитализации достоверно не различалась.

Операции выполнялись одним хирургом с применением лапароскопической и робот-ассистированной методики (роботизированная хирургическая система da Vinci Si (Intuitive Surgical, США)). Любое отклонение от нормального течения хирургического пособия

и/или послеоперационного периода расценивали как осложнение. Интраоперационные осложнения оценивали по классификации Rosenthal [10]. В табл. 3 приведена классификация интраоперационных осложнений и их ранжирование по grade. Стратификацию послеоперационных осложнений проводили согласно классификации послеоперационных осложнений Clavien–Dindo [11]. Все удаленные органы и ткани подвергали гистологическому исследованию в целях морфологической верификации диагноза и стадирования онкологического процесса.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью стандартных программ (MS Office, Statistica 9.0).

Таблица 3. Классификация интраоперационных осложнений (Rosenthal R., 2015)

Table 3. Classification of intraoperative complications (Rosenthal R., 2015)

Grade	Определение Definition
0	Нет отклонений от нормального хода оперативного вмешательства No deviation from the ideal intraoperative course
I	Любое отклонение от идеального плана оперативного вмешательства без необходимости какого-либо дополнительного лечения или вмешательства Any deviation from the ideal intraoperative course without the need for any additional treatment or intervention
II	Любое отклонение от идеального плана оперативного вмешательства с необходимостью какого-либо дополнительного лечения или вмешательства без угрозы жизни и не приводящего к постоянной нетрудоспособности Any deviation from the ideal intraoperative course with the need for any additional treatment or intervention not life-threatening and not leading to permanent disability
III	Любое отклонение от идеального плана оперативного вмешательства с необходимостью какого-либо дополнительного лечения или вмешательства с угрозой жизни и/или приводящего к постоянной нетрудоспособности Any deviation from the ideal intraoperative course with the need for any additional treatment or intervention life-threatening and/or leading to permanent disability
IV	Любое отклонение от идеального плана оперативного вмешательства, приведшее к летальному исходу Any deviation from the ideal intraoperative course with death of the patient

Для сопоставления результатов исследований зависимых групп использовали критерий Уилкоксона, независимых — критерий Фишера. Статистически значимым для всех показателей считали критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Интраоперационные осложнения и их стратификация по классификации Rosenthal приведены в табл. 4.

Интраоперационные осложнения выявлены у 30 (12,2 %) пациентов. К grade I были отнесены кровотечения объемом более 500 мл, не потребовавшие гемотрансфузии. Это осложнение чаще фиксировали при робот-ассистированных операциях (11 (6,18 %) случаев), чем при лапароскопических (3 (4,41 %) случая). Grade II фиксировали при интраоперационном кровотечении с необходимостью гемотрансфузии, а также при повреждении каких-либо органов, которые были восстановлены интраоперационно (в 1 случае при лапароскопической операции была повреждена диафрагма, проведено ее ушивание без дренирования плевральной полости). Эти осложнения чаще встречались при лапароскопическом доступе. К grade III (осложнения, приведшее к потере органа) отнесены все случаи нефрэктомии (у 2 (2,94 %) оперированных лапароскопическим доступом и у 7 (3,93) — робот-ассистированным доступом). Причинами перехода к нефрэктомии являлись повреждение почечной артерии клипатором ($n = 1$), массивное кровотечение вследствие недиагностированной дополнительной почечной артерии ($n = 1$), а также при неадекватных гемостатических швах, наложенных на паренхиму почки ($n = 5$). У 2 пациентов решение об удалении органа было принято вследствие интраоперационных находок (выраженный склероз паранефральной клетчатки), которые не позволили осуществить первоначальный план операции. Также в 1 случае в ходе вмешательства повреждена селезенка, что привело к удалению органа.

В течение года наблюдения зафиксировано 45 послеоперационных осложнений у 38 (15,45 %) пациентов.

В табл. 5 приведены послеоперационные осложнения согласно классификации Clavien—Dindo. Малые осложнения ($\leq$ II степени тяжести по Clavien—Dindo, которые не требовали или разрешились после медикаментозного лечения) диагностированы у 16 (6,5 %) пациентов. Частота малых осложнений при лапароскопических вмешательствах составила 7,35 %, при робот-ассистированных — 6,18 % ($p \geq 0,05$).

Серьезные осложнения ($\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien—Dindo) выявлены в 29 (11,79 %) случаях: при лапароскопическом доступе — в 14,71 %, при робот-ассистированном — в 10,67 %. В группе grade III осложнения преимущественно представлены послеоперационными кровотечениями, которые в 2 случаях были разрешены путем пункции, в 7 случаях — ревизией и удалением гематомы, только в 1 случае потребовалась нефрэктомия. Дефект ЧЛС с затеканием мочи в паранефральную клетчатку диагностирован у 8 оперированных, у 7 из них выполнено стентирование мочеточника и у 1 — повторное оперативное вмешательство в целях резекции открытой чашечки почки. Жизнеугрожающее осложнение (grade IV) выявлено в 1 случае (инфаркт миокарда) и в 1 случае зафиксирован летальный исход (grade V) вследствие кровотечения неизвестной этиологии через 2 мес после операции.

На рис. 1 представлена общая частота интраоперационных и послеоперационных осложнений при резекции новообразований почки различной степени сложности. В нашем анализе количество интраоперационных осложнений преобладало в группе опухолей средней сложности (15,2 %), в группе опухолей низкой сложности этот показатель достиг 8,1 %, в группе опухолей высокой сложности — 9,6 %. Частота развития послеоперационных осложнений в группах опухолей высокой и средней сложности сопоставима, однако в группе опухолей высокой сложности отмечается

Таблица 4. Интраоперационные осложнения (Rosenthal R., 2015)

Table 4. Intraoperative complications (Rosenthal R., 2015)

Grade	Всего, n (%) Total, n (%)	Лапароскопическая операция ($n = 68$), n (%) Laparoscopic surgery ($n = 68$), n (%)	Робот-ассистированная операция ($n = 178$), n (%) Robot-assisted surgery ($n = 178$), n (%)	p
I	14 (5,69)	3 (4,41)	11 (6,18)	0,58
II	7 (2,85)	3 (4,41)	4 (2,25)	0,39
III	10 (4,07)	2 (2,94)	8 (4,49)	0,7
IV	—	—	—	—
Всего Total	31 (12,6)	8 (11,76)	23 (12,92)	

Таблица 5. Послеоперационные осложнения

Table 5. Postoperative complications

Grade	Всего, n (%) Total, n (%)	Лапароскопическая операция (n = 68), n (%) Laparoscopic surgery (n = 68), n (%)	Робот-ассистированная операция (n = 178), n (%) Robot-assisted surgery (n = 178), n (%)	p
I	5 (2,03)	2 (2,94) Гипертермия – 2 Hypertermia – 2	3 (1,69) Кровотечение – 1 Гипертермия – 2 Bleeding – 1 Hypertermia – 2	–
II	11 (4,47)	3 (4,41) Кровотечение – 2 Острая задержка мочи – 1 Bleeding – 2 Acute urinary retention – 1	8 (4,49) Кровотечение – 1 Макрогематурия – 1 Воспалительные – 6 Bleeding – 1 Hematuria – 1 Inflammation – 6	0,98
IIIa	11 (4,47)	3 (4,41) Мочевой свищ – стентирование – 2 Эмболизация артериовенозной фистулы – 1 Urine leak – ureter stent – 2 Embolization of arteriovenous fistula – 1	8 (4,49) Мочевой свищ – стентирование – 5 Пункция гематомы – 2 Эмболизация артериовенозной фистулы – 1 Urine leak – ureter stent – 5 Puncture of hematoma – 2 Embolization of arteriovenous fistula – 1	0,98
IIIb	16 (6,5)	7 (10,29) Кровотечение – ревизия – 5 Герниопластика – 2 Bleeding – surgical revision – 5 Hernioplasty – 2	9 (5,06) Кровотечение – ревизия – 5 Кровотечение – нефрэктомия – 2 Мочевой свищ – резекция – 2 Bleeding – surgical revision – 2 Bleeding – nephrectomy – 2 Urine leak – resection – 2	0,16
IV	1 (0,41)	–	1 (0,56) Инфаркт миокарда – 1 Myocardial infarction – 1	–
V	1 (0,41)	–	1 (0,56) Кровотечение неизвестной этиологии – 1 Bleeding of unknown etiology – 1	–

преобладание серьезных осложнений ($\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo).

На рис. 2 отображена частота развития послеоперационных осложнений при использовании лапароскопического и робот-ассистированного хирургического доступа в зависимости от сложности опухоли. В группе опухолей с нефрометрическими индексами RENAL 4–6 и RENAL 7–9 частота развития послеоперационных осложнений была значимо выше при использовании лапароскопического доступа ($p \leq 0,05$). Стоит отметить тот факт, что органосохраняющие опе-

рации в группе опухолей высокой сложности, за редким исключением, выполнялись робот-ассистированным доступом.

На рис. 3 отображена динамика развития интра- и послеоперационных осложнений ($\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) в сопоставлении с частотой выполненных органосохраняющих операций при опухолях высокой сложности (RENAL 10–12). Наибольшая частота развития осложнений наблюдалась на этапе набора хирургического опыта (2012–2014 гг.).

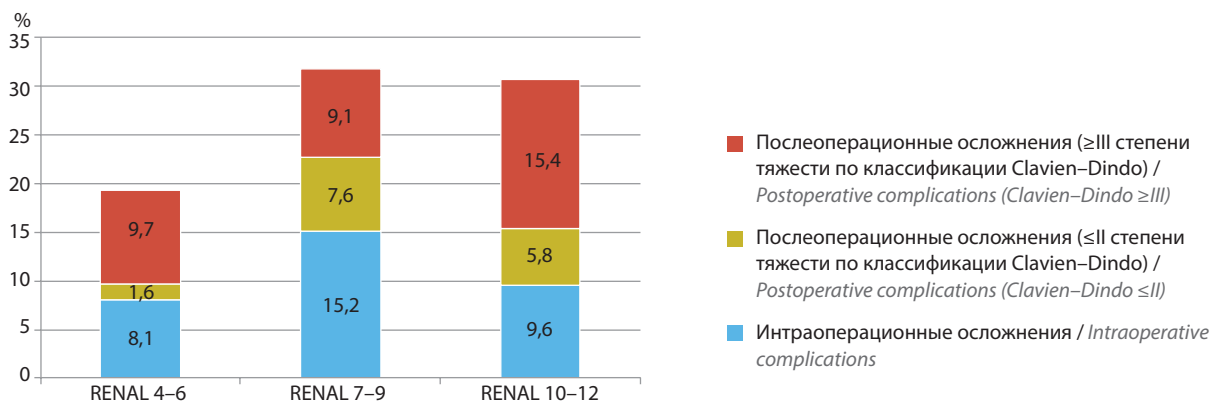


Рис. 1. Общая частота интраоперационных и послеоперационных (≤II и ≥III степени тяжести по классификации Clavien-Dindo) осложнений при резекции новообразований почки различной степени сложности

Fig. 1. The overall incidence of intraoperative and postoperative (Clavien-Dindo ≤II and Clavien-Dindo ≥III) complications in partial nephrectomy of varying degrees of complexity

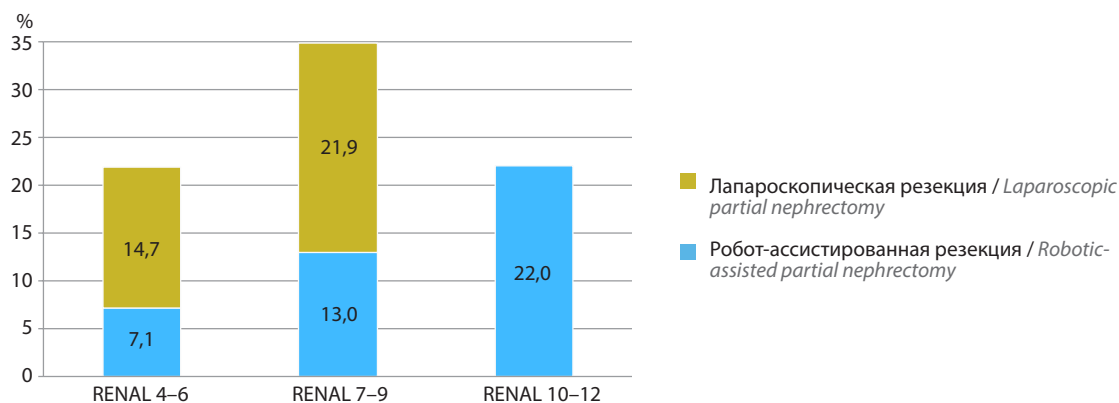


Рис. 2. Частота послеоперационных осложнений после лапароскопической и робот-ассистированной резекции новообразования почки различной степени сложности

Fig. 2. The incidence of postoperative complications after laparoscopic and robotic-assisted partial nephrectomy of varying degrees of complexity

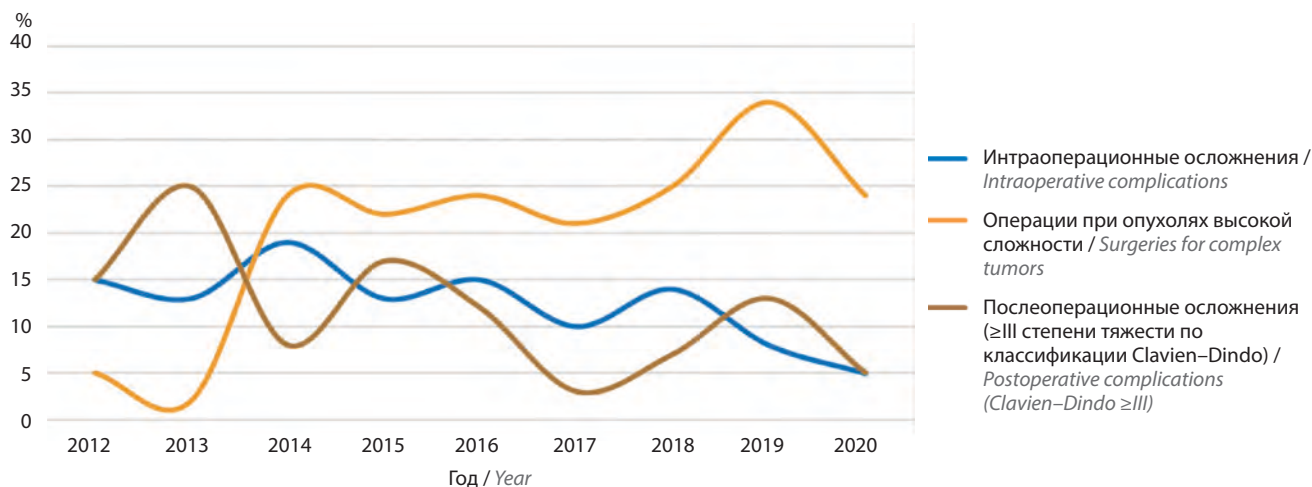


Рис. 3. Динамика частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений (≥III степени тяжести по классификации Clavien-Dindo) в сопоставлении с частотой выполненных органосохраняющих операций при опухолях высокой сложности (RENAL 10-12)

Fig. 3. Dynamics of the incidence of intraoperative and postoperative complications (Clavien-Dindo ≥III) in comparison with the incidence of performed nephron-sparing surgeries for complex tumors (RENAL 10-12)

Обсуждение

В нашей выборке развитие интраоперационных осложнений при резекции почки зафиксировано в 12,2 % случаев. Наиболее частым из них было кровотечение. Частота острых кровотечений, требующих гемотрансфузии, после резекции почки колеблется от 1,2 до 9,9 % [12–14]. В нашем исследовании общая частота интраоперационных кровотечений составила 7,7 % и только в 2,03 % случаев пациенты нуждались в гемотрансфузии. J. Furukawa и соавт. в исследовании, включившем данные 804 пациентов, сообщают о более низкой частоте интраоперационных осложнений (3,6 %), однако в их исследовании осложнением считали только те кровотечения, которые требовали интраоперационной гемотрансфузии. Авторы также обращают внимание на тот факт, что при медиане индекса RENAL 7 частота интраоперационных осложнений составляет лишь 2,5 %, а при медиане индекса RENAL 8 — уже 8,4 % [6]. В нашем исследовании медиана индекса RENAL составила 8, а частота интраоперационных осложнений — 6,5 % (при исключении кровотечений, не требовавших гемотрансфузии).

В рандомизированном исследовании EORTC сообщается, что в 11,5 % случаев выполнения резекции почек наблюдается повреждение внутренних органов, самым частым вариантом является повреждение целостности плевральных полостей, а частота повреждения селезенки составляет 0,4 % [9]. При анализе наших результатов общая частота интраоперационных повреждений внутренних органов при выполнении органосохраняющих операций при опухолях почек составила 0,8 % (1 (0,4 %) повреждение диафрагмы и 1 (0,4 %) повреждение селезенки).

G. Sacciatani и соавт. в своем систематическом обзоре сообщают, что благодаря использованию робот-ассистированных технологий снижается частота как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений по сравнению с лапароскопическим доступом [8]. В нашей работе при робот-ассистированном доступе интраоперационные осложнения фиксировались чаще (в том числе конверсия на нефрэктомии). Это можно объяснить тем, что вмешательства при крупных и сложных опухолях проводили преимущественно с применением хирургического робота, тогда как лапароскопический подход использовали в единичных случаях (2 против 50). Несмотря на это, количество послеоперационных осложнений (как $\leq$ II, так и $\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) при использовании робот-ассистированного доступа было меньшим.

Развитие серьезных послеоперационных осложнений ($\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) после органосохраняющих операций определяется в 6–19,6 % случаев [15, 16]. В нашей выборке общая

частота развития послеоперационных осложнений в группе пациентов, подвергшихся резекции почки, составила 18,3 % (при робот-ассистированном доступе — 16,9 %, при лапароскопическом доступе — 22,1 %), а частота серьезных осложнений ($\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo) — 11,79 % (при робот-ассистированном доступе — 10,67 %, при лапароскопическом доступе — 14,71 %).

В современных публикациях сообщается, что частота образования мочевых затек составляет до 6,5 %, при этом 3,6 % случаев требовали хирургического вмешательства [17, 18]. В нашем исследовании 3,3 % пациентов нуждались в дренировании ЧЛС почки и пункции урином для устранения мочевого затека.

По мнению ряда авторов, имеется прямая зависимость частоты развития интра- и послеоперационных осложнений от размера и сложности опухоли [19]. На сегодняшний день робот-ассистированный доступ является приоритетным для опухолей высокой степени сложности, поскольку демонстрирует лучшие результаты (в том числе в уменьшении числа осложнений) по сравнению с лапароскопическим и традиционным открытым доступами [20, 21]. Частота послеоперационных осложнений после робот-ассистированной резекции почки при крупных опухолях (стадии T1b–T2) составляет 4–23 % [22, 23]. N.M. Buffi и соавт. сообщают о 29 % послеоперационных осложнений после робот-ассистированной резекции почек при опухолях высокой сложности (PADUA $\geq$ 10) [24]. Результаты нашего исследования также подтверждают тот факт, что наибольшее количество осложнений (21 %) определяется в группе опухолей высокой сложности. Однако стоит обратить внимание, что частота интра- и послеоперационных осложнений снижается на протяжении всего периода исследования и с увеличением опыта оперирующего хирурга, а частота выполнения органосохраняющих операций при опухолях высокой сложности неуклонно растет.

L.S. Krane и соавт. сообщают, что с увеличением опыта хирурга возрастает и сложность оперируемых опухолей с сохранением аналогичных результатов [25]. В нашей работе продемонстрирована динамика снижения количества как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений с увеличением числа операций при опухолях высокой сложности на протяжении всего исследования.

Заключение

Органосохраняющие операции при опухолях почек являются эффективным и безопасным хирургическим пособием.

Частота осложнений при выполнении лапароскопической резекции почек выше, чем при применении робот-ассистированной методики в группе опухолей как низкой, так и средней сложности.

В группе опухолей высокой сложности робот-ассистированный доступ является приоритетным и позволяет выполнять органосохраняющие операции даже при опухолях почек самой высокой сложности с небольшим уровнем осложнений.

Наибольшее количество серьезных осложнений наблюдается при резекции почек с опухолями высокой сложности.

Частота интраоперационных и послеоперационных осложнений снижается с увеличением опыта оперирующего хирурга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kates M., Badalato G.M., Pitman M., McKiernan J.M. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol* 2011;186(4):1247–53. DOI: 10.1016/j.juro.2011.05.054.
- Kaushik D., Kim S.P., Childs M.A. et al. Overall survival and development of stage IV chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *Eur Urol* 2013;64(4):600–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.12.023.
- Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
- Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017;198(3):520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100.
- Porpiglia F., Mari A., Bertolo R. et al. Partial nephrectomy in clinical T1b renal tumors: multicenter comparative study of open, laparoscopic and robot-assisted approach (the record project). *Urology* 2016;89:45–51. DOI: 10.1016/j.urology.2015.08.049.
- Furukawa J., Kanayama H., Azuma H. et al. “Trifecta” outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: a large Japanese multicenter study. *J Clin Oncol* 2020;25(2):347–53. DOI: 10.1007/s10147-019-01565-0.
- Choi J.E., You J.H., Kim D.K. et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67(5):891–901. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.028.
- Cacciamani G., Medina L.G., Gill T. et al. Impact of surgical factors on robotic partial nephrectomy outcomes: comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2018;200(2):258–74. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.086.
- Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51(6):1606–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.013.
- Rosenthal R., Hoffmann H., Clavien P.A. et al. Definition and Classification of intraoperative complications (CLASSIC): delphi study and pilot evaluation. *J Surg* 2015;39(7):1663–71. DOI: 10.1007/s00268-015-3003-y.
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Larson J.A., Kaouk J.H., Stifelmann M.D. et al. Nonmodifiable factors and complications contribute to length of stay in robot-assisted partial nephrectomy. *J Endourol* 2015;29(4):422–9. DOI: 10.1089/end.2014.0424.
- Larcher A., Fossati N., Mistretta F. et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol Oncol* 2015;33(1):22.e1–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.09.003.
- Arora S., Keeley J., Pucheril D. et al. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? *Urol Oncol* 2018;36(7):339.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.04.009.
- Hadjipavlou M., Khan F., Fowler S. et al. Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumors: an analysis from the British association of urological surgeons nephrectomy audit. *BJU Int* 2016;117(1):62–71. DOI: 10.1111/bju.13114.
- Bigot P., Hétet J.F., Bernhard J.C. et al. Nephron-sparing surgery for renal tumors measuring more than 7 cm: morbidity and functional and oncological outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(1):e19–27. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.09.004.
- Tomaszewski J.J., Cung B., Smaldone M.C. et al. Renal pelvic anatomy is associated with incidence, grade, and need for intervention for urine leak following partial nephrectomy. *Eur Urol* 2014;66(5):949–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.009.
- Tomaszewski J.J., Smaldone M.C., Cung B. et al. Internal validation of the renal pelvic score: a novel marker of renal pelvic anatomy that predicts urine leak after partial nephrectomy. *Urology* 2014;84(2):351–7. DOI: 10.1016/j.urology.2014.05.001.
- Kim S.P., Campbell S.C., Gill I. et al. Collaborative review of risk benefit trade-offs between partial and radical nephrectomy in the management of anatomically complex renal masses. *Eur Urol* 2017;72(1):64–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.038.
- Banapour P., Abdelsayed G.A., Bider-Canfield Z. et al. Nephrometry score matched robotic vs. laparoscopic vs. open partial nephrectomy. *J Robot Surg* 2018;12(4):679–85. DOI: 10.1007/s11701-018-0801-x.
- Jang H.J., Song W., Suh Y.S. et al. Comparison of perioperative outcomes of robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for complex renal tumors (RENAL nephrometry score of 7 or higher). *Korean J Urol* 2014;55(12):808–13. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.808.
- Lista G., Buffi N.M., Lughezzani G. et al. Margin, ischemia, and complications system to report perioperative outcomes of robotic partial nephrectomy: a European Multicenter Observational Study (EMOS project). *Urology* 2015;85(3):589–95. DOI: 10.1016/j.urology.2014.09.068.
- Mathieu R., Verhoest G., Droupy S. et al. Predictive factors of complications after robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2013;112(4):E283–9. DOI: 10.1111/bju.12222.
- Buffi N.M., Saita A., Lughezzani G. et al. Robot-assisted partial nephrectomy for complex (PADUA Score ≥ 10) tumors: techniques and results from a multicenter experience at four high-volume centers. *Eur Urol* 2020;77(1):95–100. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.03.006.
- Krane L.S., Manny T.B., Mufarrij P.W. et al. Does experience in creating a robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) programme in an academic centre impact outcomes or complication rate? *BJU Int* 2013;112(2):207–15. DOI: 10.1111/bju.12160.

Вклад авторов

С.А. Ракул: оператор, сбор клинических данных, их анализ, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
К.В. Поздняков: ассистент оператора, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Р.А. Елоев: ассистент оператора, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

S.A. Rakul: operator, collection of clinical data, its analysis, developing the research design, article writing;

K.V. Pozdnyakov: assistant operator, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

R.A. Eloev: assistant operator, analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Ракул / S.A. Rakul: <https://orcid.org/0000-0003-4898-8612>

К.В. Поздняков / K.V. Pozdnyakov: <https://orcid.org/0000-0001-7672-0299>

Р.А. Елоев / R.A. Eloev: <https://orcid.org/0000-0002-4472-0822>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Hospital No. 40.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.02.2021. **Принята к публикации:** 17.06.2021.

Article submitted: 10.02.2021. **Accepted for publication:** 17.06.2021.

Первый опыт выполнения трансперинеальной биопсии предстательной железы без антибиотикопрофилактики

Д.Ю. Чернышева¹, С.В. Попов^{1,2}, И.Н. Орлов^{1,3}, А.В. Цой¹, В.А. Нерадовский¹

¹СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²кафедра урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Дарья Юрьевна Чернышева daria.chern@gmail.com

Цель исследования – оценить безопасность проведения трансперинеальной биопсии предстательной железы без антибиотикопрофилактики.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование включены данные, полученные в ходе диагностического обследования 85 пациентов, которым с января по декабрь 2020 г. была выполнена промежностная биопсия предстательной железы. Пациенты контрольной группы ($n = 50$) за 1 ч до биопсии получали 1 г цефтриаксона внутривенно, а пациентам исследуемой группы ($n = 35$) антибиотикопрофилактика до манипуляции не проводилась. Медиана возраста пациентов составила 63,2 (52–75) года.

Результаты. Достоверных различий в частоте возникновения инфекционных осложнений (инфекция мочевых путей, инфекция мягких тканей промежности, простатит, лихорадка, сепсис) между группами не получено. Ни у одного пациента не зафиксировано мочевых инфекций и простатита, подтвержденных данными культурального исследования, а также сепсиса.

Заключение. Проведение трансперинеальной биопсии предстательной железы без использования антибиотикопрофилактики представляется безопасной альтернативой привычной трансректальной биопсии с антибактериальной профилактикой инфекционных осложнений, возникающих после данной процедуры.

Ключевые слова: рак предстательной железы, трансперинеальная биопсия предстательной железы, инфекционное осложнение

Для цитирования: Чернышева Д.Ю., Попов С.В., Орлов И.Н. и др. Первый опыт выполнения трансперинеальной биопсии предстательной железы без антибиотикопрофилактики. Онкоурология 2021;17(2):46–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-46-52.

The first experience of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis

D. Yu. Chernysheva¹, S. V. Popov^{1,2}, I. N. Orlov^{1,3}, A. V. Tsoy¹, V. A. Neradovskiy¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

²Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

³Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Contacts: Dar'ya Yu'evna Chernysheva daria.chern@gmail.com

Objective: to study the safety of omitting the antibiotic prophylaxis before transperineal prostate biopsy.

Materials and methods. The prospective randomized study included data, obtained during the diagnostic process of 85 patients, who underwent transperineal prostate biopsy in 2020. In the control group ($n = 50$) patients received 1 g Ceftriaxone IV 1 h before the biopsy. In the study group ($n = 35$) biopsy was performed without previous antibacterial prophylaxis. Age median was 63.2 (52–75) years.

Results. No significant differences in the infection complications rate (UTI, soft tissues infections, prostatitis, fever, sepsis) were obtained between the groups. No patient developed UTI, prostatitis or sepsis, confirmed with urine culture. **Conclusion.** Performing transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis seems to be a safe alternative to common prophylaxis regimens, dedicated to infection complications prevention after prostate biopsy.

Key words: prostate cancer, transperineal prostate biopsy, infectious complication

For citation: Chernysheva D. Yu., Popov S.V., Orlov I.N. et al. The first experience of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):46–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-46-52.

Введение

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) тонкоигольная 12-точечная биопсия под ультразвуковым наведением является «золотым стандартом» диагностики рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Биопсия предстательной железы (ПЖ) выполняется как для первичного выявления аденокарциномы ПЖ, так и в рамках тактики активного наблюдения. Кроме этого, пациенты с возрастающим уровнем простатического специфического антигена и отрицательным результатом биопсии ПЖ в анамнезе также регулярно подвергаются новым биопсиям ПЖ. Таким образом, ежегодно в мире выполняется более 2 млн биопсий ПЖ [2]. Существует 2 варианта доступа для выполнения биопсии ПЖ: трансректальный и трансперинеальный, причем удельная доля первого доступа составляет около 95 % [3].

Осложнения биопсии ПЖ чаще всего представлены инфекционными заболеваниями. Частота инфекционных осложнений после трансректальной ультразвуковой контролируемой (ТРУЗ) биопсии ПЖ составляет, по разным данным, 1–17 % [2–4]. Так, в исследовании S. Loeb и соавт. 4,2 % пациентов, перенесших ТРУЗ-биопсию ПЖ, страдали от лихорадки в послеоперационном периоде, 0,8 % больных были повторно госпитализированы в связи с осложнениями процедуры [5]. Чаще всего течение послеоперационного периода осложняется развитием мочевых инфекций, простатита, орхоэпидидимита и даже сепсиса. Особо обращает на себя внимание факт растущего количества инфекционных осложнений после ТРУЗ-биопсии ПЖ на фоне стремительно увеличивающейся резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [6–8]. Некоторые авторы заявляют о растущей частоте возникновения серьезных осложнений ТРУЗ-биопсии ПЖ (более чем в 4 раза за 10 лет) [9] и приводят данные о 6 % частоте повторных госпитализаций после манипуляции [5]. Не обходится и без летальных исходов. Так, по данным исследовательской группы из Тайвани, смертность после ТРУЗ-биопсии ПЖ составила 0,13 % [10], а в Норвегии в структуре годовой смертности 10 случаев летальных исходов связаны с биопсией ПЖ [11].

Инфекционные осложнения ТРУЗ-биопсии ПЖ связаны с попаданием колиформной флоры в паренхиму

ПЖ, кровотока, органы мочевых путей, возникающим при прохождении биопсийной иглы и полого ее стилета через стенку прямой кишки и перипростатические ткани [12]. В многоцентровом исследовании H.S. Chung и соавт. показано, что 48 % штаммов кишечных бактерий устойчивы к фторхинолонам, 12 % продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра [13]. В то же время в исследовании J. Knaapila и соавт. продемонстрировано, что после ТРУЗ-биопсии ПЖ в 11 % случаев инфекционные осложнения были связаны с резистентностью к антибиотикопрофилактике *Escherichia coli* [14].

Ситуация в России с резистентностью к фторхинолонам еще менее оптимистичная, чем в целом в мире. По данным Глобальной системы наблюдения за антимикробной резистентностью (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS) за 2017 г., 50–75 % выявленных образцов кишечной палочки демонстрировали устойчивость [15].

К сожалению, в многоцентровом исследовании ДАРМИС-2018 по изучению состояния антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей отдельно не оценивались инфекционные осложнения биопсии ПЖ и спектры чувствительности их вызывающих бактерий. Таким образом, наше понимание вопроса разнообразия микроорганизмов, вызывающих осложнения биопсии ПЖ, на территории России довольно ограничено, что делает выбор антибиотикопрофилактики особенно сложным.

Согласно рекомендациям EAU антибиотикопрофилактика считается обязательной перед ТРУЗ-биопсией ПЖ (уровень доказательности IB) [16]. Длительное время оптимальным режимом профилактики являлся 3–5-дневный пероральный прием фторхинолоновых антибактериальных препаратов. Однако с 2019 г. Европейское агентство лекарственных средств запретило использовать фторхинолоновые антибактериальные препараты для профилактики осложнений во время биопсии ПЖ, что связано со стремительно растущей резистентностью микроорганизмов и не прогнозируемыми недозозависимыми побочными эффектами [17]. В настоящий момент продолжаются дебаты, касающиеся выбора препарата и длительности его приема для антибиотикопрофилактики перед биопсией ПЖ. Чаще всего используются 3–5-дневные

курсы цефалоспоринов, аминогликозидов или фосфомицина. EAU рекомендует выбирать антибактериальный препарат на основании результатов посева из прямой кишки. Однако в современных реалиях это исследование крайне редко используется. Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава (2018) для антибиотикопрофилактики должен применяться ципрофлоксацин в дозе 500 мг в течение 3 дней, однако степень достоверности этой рекомендации лишь 4.

Малая частота использования трансперинеального доступа связана с исторически сложившимся стереотипом в профессиональной среде, согласно которому манипуляции на промежности вызывают выраженный болевой синдром, требуют выполнения общей анестезии и проведения исследования в условиях операционной. Неоднократно было показано, что трансперинеальная ультразвуковая контролируемая (ТПУЗ) биопсия ПЖ имеет ту же эффективность при выявлении РПЖ, что и ТРУЗ-биопсия ПЖ, однако несет в себе значительно меньший риск развития серьезных осложнений (0,6 % против 4,3 %; $p < 0,05$) [18]. Преимуществом использования трансперинеального доступа является отсутствие переноса кишечной флоры в ткани паренхимы ПЖ. Теоретически этот факт позволяет значительно сократить или даже полностью исключить использование антибактериальных препаратов перед ТПУЗ-биопсией ПЖ. Какой режим антибиотикопрофилактики оптимален при выполнении ТПУЗ-биопсии ПЖ, до сих пор остается открытым вопросом.

В клинических рекомендациях EAU обсуждается необходимость поиска и изучения оптимальных режимов антибиотикопрофилактики перед биопсией ПЖ в связи со стремительно растущей резистентностью флоры кишки к фторхинолонам и запретом их использования для антибиотикопрофилактики.

Цель исследования — изучение возможности сокращения использования антибактериальных препаратов для проведения ТПУЗ-биопсии ПЖ в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В исследование были включены 85 пациентов, которым с января по декабрь 2020 г. была выполнена промежностная биопсия ПЖ. Медиана возраста пациентов составила 63,2 (52–75) года.

Критерием включения пациентов в исследование являлись показания к выполнению биопсии ПЖ: повышение уровня общего простатического специфического антигена, участие в программе активного наблюдения.

Критериями исключения были:

- прием антибактериальных препаратов в течение 30 дней до процедуры;
- декомпенсированные соматические заболевания;
- наличие уретрального катетера или цистостомического дренажа;

- аллергические реакции на йод, антибактериальные препараты;
- патология кожи промежности;
- контаминация мочи микроорганизмами.

Всем пациентам процедуру проводили стандартным образом в амбулаторных условиях (в условиях цистоскопического кабинета). За 30 мин до процедуры пациентам ректально вводили повидон-йод. Для визуализации использовали трансректальное ультразвуковое исследование биплановым датчиком с частотой 4–12 МГц. Вмешательство выполняли в технике freehand (без дополнительного оборудования и жесткой фиксации ультразвукового датчика). После введения ультразвукового датчика в прямую кишку и визуализации ПЖ осуществляли обработку кожи промежности антисептическим раствором на основе органического йода, анестезию кожи промежности и парапростатических тканей до капсулы железы с помощью 20 мл 0,2 % лидокаина. Забор тканей ПЖ выполняли с помощью одноразовой иглы 18G и биопсийного пистолета через кожу промежности. Все биопсии носили системный характер, т.е. выполняли 12 заборов биоптатов по общепринятой схеме, однако у 16 (18,2 %) пациентов было взято по 2 дополнительных биоптата из подозрительных очагов (по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии очаги с оценкой PI-RADS >3). Каждый биоптат забирали путем отдельного прокола кожи и тканей промежности.

Пациенты были распределены в 2 группы случайным образом в зависимости от наличия антибиотикопрофилактики: пациенты контрольной группы ($n = 50$) за 1 ч до процедуры получали 1 г цефтриаксона внутривенно, пациентам исследуемой группы ($n = 35$) антибактериальная профилактика не проводилась (табл. 1).

Период наблюдения за пациентами составил 30 дней. Исследование проводили в период пандемии COVID-19, поэтому наблюдение за пациентами было в основном дистанционным. Каждые 3 дня врач по телефону связывался с пациентом и уточнял его жалобы, спрашивал о результатах обязательной термометрии, оценивал состояние и определял наличие инфекционных осложнений биопсии ПЖ. На 3-й день пациенты в условиях амбулаторно-консультативного отделения сдавали клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический посев мочи.

Результаты

Оценивали только инфекционные осложнения биопсии ПЖ, такие как инфекция мочевых путей, инфекция мягких тканей промежности, простатит, лихорадка, сепсис. Достоверных различий в частоте возникновения инфекционных осложнений между группами не получено. Ни у одного пациента не зафиксировано мочевых

Таблица 1. Характеристики и особенности анамнеза пациентов в группах

Table 1. Patients characteristics and history details in groups

Характеристика Parameter	Группа антибиотикопрофилактики (n = 50) Antibiotic prophylaxis (n = 50)	Группа без антибиотикопрофилактики (n = 35) No antibiotic prophylaxis (n = 35)
Средний возраст (Q ₂₅ –Q ₇₅), лет Mean age (Q ₂₅ –Q ₇₅), years	61,2 (49–73)	63,1 (52–75)
Средний уровень простатического специфического антигена (Q ₂₅ –Q ₇₅), нг/мл Mean level of prostate-specific antigen (Q ₂₅ –Q ₇₅), ng/mL	9,2 (5–17)	11,2 (6–25)*
Средний объем ПЖ (Q ₂₅ –Q ₇₅), мл Mean volume of prostate (Q ₂₅ –Q ₇₅), ml	48,6 (32–68)	56,1 (27–98)*
Простатит в анамнезе, n (%) History of prostatitis, n (%)	11 (22,0)	6 (17,1)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	7 (14,0)	4 (11,4)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%) Coronary and vascular diseases, n (%)	21 (42,0)	17 (48,6)
Прием антибактериальных препаратов в течение 6 мес до биопсии, n (%) Antibiotics consumption in 6 months before the biopsy, n (%)	9 (18,0)	5 (14,2)
Хроническая задержка мочи до 250 мл, n (%) Chronic urinary retention <250 ml, n (%)	4 (8,0)	2 (5,7)*

*p < 0,05.

инфекций и простатита, подтвержденных данными культурального исследования, а также сепсиса.

Динамика уровня лейкоцитов у пациентов обеих групп не имела достоверных различий. Характеристика течения послеоперационного периода представлена в табл. 2.

В течение 30-дневного периода наблюдения у 5 пациентов зафиксировано повышение температуры тела более 37,5 °C. Из них у 4 пациентов впоследствии развились катаральные явления, кашель и верифицирована новая коронавирусная инфекция COVID-19, у 1 пациента повышение температуры тела было связано с развитием рожистого воспаления на голени. Таким образом, ни у одного пациента в исследовании повышение температуры тела не было связано с проведением биопсии ПЖ. Культуральное исследование мочи у всех пациентов было стерильным.

Обсуждение

Ежегодно количество выполняемых биопсий в мире растет, и эта динамика будет продолжаться, пока магнитно-резонансная томографическая диагностика

не позволит урологам выявлять клинически значимый РПЖ без инвазивных исследований. Количество осложнений трансректальной биопсии ПЖ также увеличивается как в абсолютном, так и в относительном числе. Так, с 1995 г. зафиксирован 4-кратный рост количества инфекционных осложнений этой манипуляции, что во многом связано с растущей устойчивостью микроорганизмов к используемым режимам антибактериальной профилактики. Резистентность *E. coli* к фторхинолонам растет драматически не только в азиатских странах, но и в Европе. Так, по данным норвежского регистра пациентов с РПЖ, в 2012 г. устойчивость к ципрофлоксацину демонстрировали 14 % штаммов *E. coli*, а в 2018 г. — уже 40 % [11]. Безусловно, такой прирост доли резистентных форм оказывает влияние на вероятность развития серьезных, даже жизнеугрожающих осложнений и затрудняет подбор эффективной антибактериальной профилактики. Так, в той же базе данных продемонстрировано, что повторные госпитализации после ТРУЗ-биопсии ПЖ в 2011 г. требовались пациентам в 1,9 % случаев, а в 2017 г. — в 15,3 % [11].

Таблица 2. Характеристика течения послеоперационного периода в группах

Table 2. Post-operative management in patients of different groups

Характеристика Parameter	Группа антибиотикопрофилактики (n = 50) Antibiotic prophylaxis (n = 50)	Группа без антибиотикопрофилактики (n = 35) No antibiotic prophylaxis (n = 35)
Динамика уровня лейкоцитов в крови на 3-й день (Q ₂₅ –Q ₇₅), 10 ⁹ Leukocytosis dynamics at 3 post-op day (Q ₂₅ –Q ₇₅), 10 ⁹	1,7 (0,3–2,9)	1,2 (0,3–2,2)
Дизурия, n (%) Dysuria, n (%)	32 (64,0)	25 (71,4)
Учащение мочеиспускания, n (%) Frequency, n (%)	27 (54)	21 (60)
Примесь крови в моче, n (%) Blood in urine, n (%)	19 (38,0)	15 (42,8)
Эритроциты в общем анализе мочи на 3-й день, n (%) Blood in urine, 3 post-op day, n (%)	14 (28,0)	9 (25,7)
Затруднения мочеиспускания, n (%) Stranguria, n (%)	6 (12,0)	3 (8,6)
Лихорадка выше 37,5 °C, n (%) Fever >37.5 °C, n (%)	2 (4,0)	3 (8,6)
Болезненность в области промежности на 3-й день по визуально-аналоговой шкале боли (Q ₂₅ –Q ₇₅), баллы Pain in the biopsy region at 3 post-op day according to the visual analogue scale (Q ₂₅ –Q ₇₅), points	2 (0–4)	2 (0–5)

Примечание. Везде $p > 0,05$.

Note. Everywhere $p > 0.05$.

Значительно меньшая частота развития инфекционно-воспалительных осложнений была неоднократно показана при ТПУЗ-биопсии ПЖ. Особенно обращает на себя внимание полное отсутствие тяжелых осложнений, таких как сепсис, септический шок и смертельные исходы [19–21]. Аналогичная безопасность по отношению к инфекционным осложнениям была показана и в нашем исследовании.

Оптимальный режим антибиотикопрофилактики для ТПУЗ-биопсии ПЖ не определен, как и не решен вопрос необходимости ее использования в целом. Большинство авторов предпочитают использовать цефалоспорины, а не фторхинолоны для непродолжительной антибиотикопрофилактики [22]. Выбор группы препаратов обусловлен желанием предупредить инфекции, связанные в основном с кожной грамположительной, а не с кишечной грамотрицательной флорой. Однако несколько исследовательских групп остро ставят вопрос об отказе от антибиотикопрофилактики в целом [22]. Так, по рекомендациям EAU и классификации оперативных вмешательств трансуретральная биопсия ПЖ

относится к чистым вмешательствам (уровень доказательности ПА) и требует только соблюдения правил асептики [23].

Сокращение показаний к использованию антибактериальных препаратов для замедления роста антибиотикорезистентности во всем мире является приоритетной задачей Всемирной организации здравоохранения. Любая возможность отказа от антибактериального препарата должна быть принята во внимание и оценена с точки зрения безопасности. Более широкое внедрение в клиническую практику трансуретральной биопсии ПЖ позволит снизить использование антибактериальных препаратов с 3–5 дней до однократного введения препарата или даже отказаться от него. Требуются дальнейшие исследования с большой выборкой, изучающие безопасность отказа от антибиотикопрофилактики перед выполнением трансуретральной биопсии ПЖ.

Ограничениями нашей работы являются малая выборка пациентов и небольшой период наблюдения. Мы намерены продолжить исследования по изучению

безопасности проведения трансперинеальной биопсии ПЖ без антибиотикопрофилактики и оценить экономический результат такого подхода.

Заключение

Выполнение трансперинеальной биопсии ПЖ без антибактериальной профилактики представляется

безопасной альтернативой общепринятой трансректальной биопсии с антибактериальной профилактикой. Она позволяет снизить использование антибактериальных препаратов, при этом не увеличивая частоту возникновения инфекционных осложнений. Требуется дополнительное исследование по дальнейшему изучению безопасности такого подхода к подготовке пациента к биопсии ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2020. Pp. 31–45. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Mottet-N-et-al.-Eur-Urol-2021-792243.-EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020-Update.-Part-1.pdf>.
- Borghesi M., Ahmed H., Nam R. et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71(3):353–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
- Wenzel M., Theissen L., Preisser F. et al. Complication rates after TRUS guided transrectal systematic and MRI-targeted prostate biopsies in a high-risk region for antibiotic resistances. *Front Surg* 2020;7:7. DOI: 10.3389/fsurg.2020.00007.
- Кельн А.А., Зырянов А.В., Измайлов А.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методов биопсии предстательной железы. *Онкоурология* 2019;15(1):66–74. [Keln A.A., Zyryanov A.V., Izmailov A.A. et al. Comparative analysis of adverse events using different methods of prostate biopsy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-66-74
- Loeb S., van den Heuvel S., Zhu X. et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a european randomized trial. 2012;61(6):1110–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.12.058.
- Franck B., Sandra M., Philippe B. et al. Probiotic: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol* 2015;193(1):145–50. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.086.
- Lundström K.J., Drevin L., Carlsson S. et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2014;192(4):1116–22. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.098.
- Roberts M.J., Bennett H.Y., Harris P.N. et al. Prostate biopsy-related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. *Urology* 2017;104:11–21. DOI: 10.1016/j.urology.2016.12.011.
- Nam R.K., Saskin R., Lee Y. et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189(1):S12–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.015.
- Wei T., Lin T., Chang Y. et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in Taiwan: a nationwide database study. *J Chinese Med Assoc* 2015;78(11):662–5. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.04.011.
- Johansen T., Zahl P.H., Baco E. et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. *World J Urol* 2020;38(1):17–26. DOI: 10.1007/s00345-019-02837-0.
- Liss M.A., Chang A., Santos R. et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J Urol* 2011;185(4):1283–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.088.
- Chung H.S., Hwang E.C., Yu H.S. et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant rectal flora in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: a prospective multicenter study. *Int J Urol* 2018;25(3):278–83. DOI: 10.1111/iju.13511.
- Knaapila J., Gunell M., Syvänen K. et al. Prevalence of complications leading health care contact after transrectal prostate biopsies: a prospective, controlled, multicenter study based on a selected study cohort. *Eur Urol Focus* 2019;5(3):443–8. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.001.
- The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. Resistance Map: Russia. 2020.
- Grabe M., Bartoletti R., Bjerkklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol* 2015. Pp. 33–40. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
- Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. Vol. 31, EMA European Medicines Agency, 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products#all-documents-section%0Ahttps://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>.
- Guo L.H., Wu R., Xu H.X. et al. Comparison between ultrasound guided transperineal and transrectal prostate biopsy: a prospective, randomized, and controlled trial. *Sci Rep* 2015;5:16089. DOI: 10.1038/srep16089.
- Grummet J.P., Weerakoon M., Huang S. et al. Sepsis and “superbugs”: should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014;114(3):384–8. DOI: 10.1111/bju.12536.
- Vyas L., Acher P., Kinsella J. et al. Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies (TPSB) of the prostate: a single centre experience of 634 cases. *BJU Int* 2014;114(1):32–7. DOI: 10.1111/bju.12282.
- Wadhwa K., Carmona-Echeverria L., Kuru T. et al. Transperineal prostate biopsies for diagnosis of prostate cancer are well tolerated: a prospective study using patient – reported outcome measures. *Asian J Androl* 2017;19(1):62–6. DOI: 10.4103/1008-682x.173453.
- Pepdjonovic L., Hee G., Huang S. et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single – dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol* 2017;35(8):1199–203. DOI: 10.1007/s00345-016-1985-1.
- Gorin M.A., Meyer A.R., Zimmerman M. et al. Transperineal prostate biopsy with cognitive magnetic resonance imaging/biplanar ultrasound fusion: description of technique and early results. *World J Urol* 2020;38(8):1943–9. DOI: 10.1007/s00345-019-02992-4.

Вклад авторов

Д.Ю. Чернышева: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
С.В. Попов: курирование всех процессов проводимого исследования, разработка дизайна исследования;
И.Н. Орлов: определение концепции исследования, обзор публикаций по теме исследования;
А.В. Цой: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
В.А. Нерадовский: обзор публикаций по теме исследования.

Authors' contributions

D.Yu. Chernysheva: analysis of the received data, article writing;
S.V. Popov: supervision of all processes of the research, study design development;
I.N. Orlov: research concept, review writing;
A.V. Tsoy: data gathering, article writing;
V.A. Neradovskiy: review writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Чернышева / D.Yu. Chernysheva: <https://orcid.org/0000-0002-0469-7007>
С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
И.Н. Орлов / I.N. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
А.В. Цой / A.V. Tsoy: <https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>
В.А. Нерадовский / V.A. Neradovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4113-0525>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки».
Протокол № 16 от 25.11.2019.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by Local Ethical Committee of St. Luka's Clinical Hospital. Protocol No. 16 dated 25.11.2019.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Рецензия на статью «Первый опыт выполнения трансперинеальной биопсии предстательной железы без антибиотикопрофилактики»

Review of the article "The first experience of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis"

Целью проспективного исследования, результаты которого опубликованы в данной статье, явилось изучение возможности сокращения использования антибактериальных препаратов при проведении трансперинеальной биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях. В последнее время специалистами активно обсуждается необходимость поиска и изучения оптимальных режимов антибиотикопрофилактики перед биопсией предстательной железы в связи со стремительно растущей резистентностью флоры кишки к фторхинолонам и запретом их использования для антибиотикопрофилактики.

Первые публикации по профилактике инфекционных осложнений при биопсии предстательной железы относятся к 1982 г., когда Thompson и соавт. выявили 100 % бактериемию после трансректальной биопсии предстательной железы. В 87 % случаев авторы констатировали развитие инфекции мочевой системы, отметив наличие широкого спектра микроорганизмов от аэробной грамположительной и грамотрицательной до анаэробной флоры в крови и моче после трансректальной биопсии предстательной железы. В этом же 1982 г. Crawford и соавт. опубликовали данные рандомизированного двойного слепого исследования с участием 63 пациентов, посвященного эффективности антибиотикопрофилактики инфекции мочевого тракта и сепсиса. Двухдневная терапия карбенициллином позволила снизить бактериурию

с 36 до 9 % по сравнению с контрольной группой без использования антибиотиков.

В последующие годы проводилось довольно много исследований, посвященных антибактериальной профилактике осложнений трансректальной биопсии предстательной железы. Результаты этих исследований, как правило, автоматически распространялись и на перинеальную методику.

Не могу не согласиться с логическим рассуждением авторов статьи о том, что промежностный доступ при выполнении биопсии предстательной железы менее опасен в отношении инфекционных осложнений по сравнению с трансректальным. Также интересны полученные данные об отсутствии достоверных различий в частоте возникновения инфекционных осложнений (инфекция мочевых путей, инфекция мягких тканей промежности, простатит, лихорадка, сепсис) между группами. Однако ряд ограничений в отборе пациентов в исследование (наличие уретрального катетера или цистостомического дренажа, патология кожи промежности, контаминация мочи микроорганизмами) не позволяет пока совсем отказаться от антибактериальной профилактики при перинеальной биопсии и требует продолжения изучения данной актуальной темы.

*А.В. Зырянов, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России)*

Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN

С.А. Рева^{1,2}, А.К. Носов², В.Д. Король³, А.В. Арнаут¹, И.В. Зятчин¹, М.В. Беркут², С.Б. Петров^{1,2,3}, А.М. Беляев²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

Контакты: Александр Валерьевич Арнаут av-arnautov@yandex.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) высокого риска диагностируется в 15–25 % случаев впервые выявленного заболевания и является угрожающим жизни состоянием, требующим активного лечения. В последние годы число случаев РПЖ высокого риска значительно выросло, как и число простатэктомий, выполненных при неблагоприятной морфологии. Тем не менее критерии высокого риска на сегодняшний день до конца не определены. По данным различных ассоциаций, высокий риск прогрессирования может иметь местно-распространенный или локализованный процесс.

Цель исследования – оценить ранние и отдаленные результаты лечения больных РПЖ высокого риска в зависимости от критериев отнесения к группе высокого риска.

Материалы и методы. В анализ включены результаты радикального хирургического лечения 832 пациентов в 3 лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга в период с 2001 по 2019 г. по поводу локализованного или местно-распространенного РПЖ высокого риска. Клинически к группе высокого риска относились пациенты с одним из следующих критериев: уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , стадия (cT); по последнему критерию выделено 2 группы высокого риска: BP-EAU ($\geq cT2c$; $n = 408$) и BP-NCCN ($\geq cT3a$; $n = 282$).

Результаты. Средний уровень простатического специфического антигена в группах BP-EAU и BP-NCCN соответственно составил 21,09 и 26,63 нг/мл ($p < 0,0001$). Частота положительного хирургического края, поражение лимфатических узлов (pN+), 5-летняя безрецидивная опухолеспецифическая и общая выживаемость между группами клинически высокого риска статистически значимо не различались. При оценке по факторам прогноза, полученным после патоморфологического исследования удаленного материала, в группе BP-NCCN отмечена более высокая частота положительного хирургического края (24,8 % против 19,2 %) и частота pN+ (22,4 % против 10,4 %). Анализ отдаленных онкологических результатов показал менее благоприятные 5-летние результаты в группе BP-NCCN (безрецидивная, опухолеспецифическая и общая выживаемость – 54,8; 87,0 и 83,7 % соответственно) по сравнению с группой BP-EAU (безрецидивная, опухолеспецифическая и общая выживаемость – 71,0; 92,1 и 88,2 % соответственно) ($p < 0,02$ для всех).

Заключение. Различия ассоциаций в критериях отнесения к группе высокого риска прогрессирования по клиническим показателям не отражаются на ранних (частота положительного хирургического края, pN+) и отдаленных (безрецидивная, опухолеспецифическая, общая выживаемость) онкологических результатах лечения. Патоморфологические показатели менее благоприятны при оценке по критериям NCCN. С учетом полученных результатов для определения прогноза пациентов с РПЖ высокого риска перед радикальной простатэктомией возможно использование любой из предложенных моделей. Тем не менее оценка морфологических факторов прогноза по критериям NCCN позволяет лучше прогнозировать онкологические результаты и назначать лечение, соответствующее агрессивности заболевания.

Ключевые слова: риск рецидивирования, риск прогрессирования, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, выживаемость, NCCN, EAU

Для цитирования: Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д. и др. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN. Онкоурология 2021;17(2):54–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61.

Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria

S.A. Reva^{1,2}, A.K. Nosov², V.D. Korol³, A.V. Arnautov¹, I.V. Zyatchin¹, M.V. Berkut², S.B. Petrov^{1,2,3}, A.M. Belyaev²

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 17 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

³A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry; 4/2 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia

Contacts: Alexander Valerievich Arnautov av-arnautov@yandex.ru

Background. High-risk prostate cancer (PCa) occurs in 15–25 % of newly diagnosed cases and is a life-threatening condition that requires active treatment. In recent years, the percentage of high-risk PCa has significantly increased, as well as the number of prostatectomies performed in patients with unfavorable morphologic features. However, the high-risk group criteria are not fully defined yet. According to various medical associations, a locally advanced or localized disease may have a high risk of progression.

Study objective: to evaluate early and long-term results of treatment of patients with high-risk PCa depending on the high-risk group criteria.

Materials and methods. The analysis includes results of radical surgical treatment of 832 patients with localized or locally advanced high-risk PCa treated in three medical institutions in St. Petersburg in the period from 2001 to 2019. Clinically high-risk group included patients with one of the following criteria: prostate specific antigen level >20 ng/ml, Gleason score >8, stage (cT); according to the last criterion two groups of patients were identified: HR-EAU ($\geq$ cT2c; $n = 408$) and HR-NCCN ($\geq$ cT3a; $n = 282$).

Results. The average prostate specific antigen level was 21.09 and 26.63 ng/ml, respectively, in HR-EAU and HR-NCCN groups ($p < 0.0001$). The incidence of positive surgical margin, positive lymph nodes (pN+), five-year recurrence-free, cancer-specific, and overall survival did not differ significantly between the clinically high-risk groups. When evaluated according to the criteria obtained from pathomorphological examination of the removed prostate, the HR-NCCN group showed higher frequency of positive surgical margin (24.8 % vs. 19.2 %) and frequency of pN+ (22.4 % vs. 10.4 %). Analysis of long-term outcomes showed less favorable 5-year results in the HR-NCCN group (recurrence-free, cancer-specific, overall survival – 54.8, 87.0, 83.7 %) compared to the HR-EAU group (recurrence-free, cancer-specific, overall survival – 71.0, 92.1, 88.2 %) ($p < 0.02$ for all).

Conclusion. Differences in the high-risk group criteria by clinical indicators between associations do not affect early (frequency of positive surgical margin, pN+) and long-term (recurrence-free, cancer-specific, overall survival) outcomes. Pathomorphological indicators are less favorable when evaluated according to NCCN. According to our results, any of the proposed models can be used before radical prostatectomy to determine the prognosis of high-risk PCa patients. However, the NCCN morphological prognostic factors allow better prediction of outcomes and, in accordance with them, prescribe treatment that corresponds to the aggressiveness of the disease.

Key words: risk of recurrence, risk of progression, prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, survival, NCCN, EAU

For citation: Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D. et al. Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто встречающимся злокачественным заболеванием у мужчин. В Европе за 2018 г. был выявлен 449 761 новый случай заболевания [1]. С широким внедрением определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) значительно возросла выявляемость РПЖ. При этом во избежание чрезмерного лечения необходим дифференцированный подход к впервые выявленным случаям неметастатического РПЖ с учетом индивидуальных рисков больного [2].

В предложенной D'Amico в 1998 г. классификации пациенты распределялись на 3 группы риска прогрессирования после радикального лечения в зависимости от распространенности (cT), уровня общего ПСА до лечения и суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) по данным биопсии [3]. На основе этой работы были предложены современные классификации риска, включая приведенные в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) и Национальной сети по борьбе с раком (NCCN). Согласно классификации EAU к группе высокого риска относятся пациенты

с уровнем ПСА >20 нг/мл, индексом Глисона >7 и клинической стадией $\geq$ сT2c [4]. По рекомендациям NCCN к группам высокого и очень высокого риска относятся пациенты с более распространенным РПЖ — с клинической стадией $\geq$ сT3a [5].

Цель исследования — сравнение 2 наиболее часто используемых систем стратификации риска больных РПЖ относительно группы высокого риска.

Материалы и методы

Ретроспективное сравнение систем стратификации риска биохимического рецидива проводилось в группе пациентов с верифицированной аденокарциномой предстательной железы, которым в период с 2001 по 2019 г. была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ) в одном из центров г. Санкт-Петербурга: НИЦ урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, отделении урологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова.

Критериями включения в исследование были наличие гистологически верифицированного РПЖ, отсутствие метастазов при первичном обследовании, проведенное радикальное хирургическое лечение, период послеоперационного наблюдения не менее 12 мес. Исключались пациенты с неполным набором предоперационных характеристик при отсутствии полной информации о результатах гистологического исследования и послеоперационных данных.

Относящимся к группе РПЖ высокого риска считали пациентов с классическими критериями D'Amico — индекс Глисона $\geq$ 8, и/или уровень ПСА >20 нг/мл, и/или вовлечение в опухолевый процесс обеих долей с местным распространением или без него ($\geq$ сT2c), или имеющие модифицированные NCCN в 2013 г. параметры (согласно им были рестадированы пациенты, получившие лечение до этого года), в которых показатель локализованности процесса соответствовал высокому риску в случае признаков местной распространенности ($\geq$ сT3a).

В анализ вошли 832 пациента, из которых клинически к группе высокого риска отнесены пациенты с не менее чем одним из следующих критериев: уровень ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона $\geq$ 8, местная распространенность (сT). По последнему критерию выделено 2 группы высокого риска согласно классификации EAU — BP-EAU ($\geq$ сT2c; $n = 408$) и согласно классификации NCCN — BP-NCCN ($\geq$ сT3a; $n = 282$).

Степень дифференцировки опухоли оценивали путем определения индекса Глисона, с 2005 г. — с учетом принятых Международным обществом урологических патологов (ISUP) поправок. До 2010 г. оценку местной распространенности проводили посредством пальцевого ректального исследования и определения процента

поражения биопсийного столбика опухолью. С 2011 г. для оценки местной распространенности и исключения регионарного метастатического процесса перед оперативным вмешательством пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза. С 2016 г. первичную опухоль классифицировали согласно критериям системы оценки данных магнитно-резонансной томографии предстательной железы PI-RADS. Наличие отдаленных метастазов исключали с помощью остеосцинтиграфии, компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки.

Пациентам с РПЖ высокого риска проводили хирургическое лечение в объеме открытой (с 2001 по 2013 г.) и лапароскопической (с 2013 по 2019 г.) РПЭ. Всем пациентам группы высокого риска выполняли расширенную двустороннюю лимфаденэктомию до бифуркации общих подвздошных сосудов или суперрасширенную лимфодиссекцию до бифуркации аорты/нижней брыжеечной артерии. Операции проводил один из хирургов бригады с опытом выполнения указанных вмешательств (А.Н., С.П., С.Р.).

После операции проводили контроль уровня ПСА через 1 мес, далее каждые 3 мес в течение 1-го года, затем каждые 6 мес в течение 3 лет и далее ежегодно. При превышении уровня 0,2 нг/мл в 2 последовательных измерениях констатировали биохимический рецидив. При развитии биохимического рецидива проводили обследование и лечение согласно рекомендациям Российского и Европейского обществ урологов.

Результаты лечения в обеих группах сравнивали путем определения безрецидивной (БРВ), опухолевоспецифической (ОСВ) и общей (ОВ) выживаемости.

Для сравнения качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2 -тест). Значимость различий между группами по количественным признакам определяли с использованием U-теста Манна–Уитни. Для оценки отдаленных онкологических результатов (БРВ, ОСВ, ОВ) проводили *log-rank*-тест по методу Каплана–Майера. Статистически значимым различием считали значение $p < 0,05$. Анализ выполняли с помощью программы GraphPad Prism (версия 8.0.1; GraphPad Software Inc., США).

Результаты

По клиническим признакам к группе высокого риска по критериям EAU (BP-EAU) были отнесены 408 (49,0 %) прооперированных пациентов, по критериям NCCN (BP-NCCN) — 282 (33,89 %) пациента (рис. 1).

Медиана наблюдения в обеих группах составила 57,9 (30,5–220,0) мес. Средний возраст пациентов на момент выполнения РПЭ — 63,4 (43–81) года в группе BP-EAU и 63,5 (43–81) года в группе BP-NCCN ($p = 0,926$). Разница в среднем объеме предстательной железы между группами также оказалась статистически

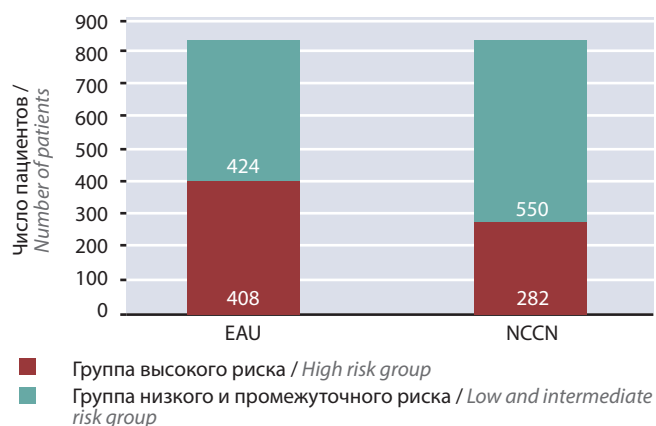


Рис. 1. Распределение пациентов в группу высокого риска согласно критериям Европейской ассоциации урологов (EAU) и Национальной сети по борьбе с раком (NCCN)

Fig. 1. Distribution of patients in the high-risk group according to European Association of Urology (EAU) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) criteria

незначима ($p = 0,339$), в отличие от среднего уровня ПСА, который в группах BP-EAU и BP-NCCN составил 21,09 и 26,66 нг/мл ($p < 0,0001$) соответственно. Характеристика пациентов до начала лечения указана в табл. 1.

В ходе анализа 5-летней выживаемости пациентов получены следующие данные: БРВ составила 64,5 и 57,8 % ($p = 0,0939$), ОСВ – 89,6 и 86,4 % ($p = 0,2079$), ОВ – 86,5 и 83,3 % ($p = 0,2514$) в группах BP-EAU и BP-NCCN соответственно (рис. 2).

Таким образом, онкологические результаты не различались при использовании критериев EAU или NCCN для отнесения пациентов в группу высокого риска прогрессирования по клиническим показателям.

Патоморфологическое исследование удаленного материала послужило основой повторного распределения на группы риска в соответствии с различными факторами прогноза. К группе высокого риска с локализованным процессом (BP-EAU) были отнесены 738 (88,7 %) прооперированных пациентов, а число пациентов группы высокого риска с только местнораспространенным процессом (BP-NCCN) составило 343 (41,2 %).

В группе BP-NCCN отмечена более высокая частота положительного хирургического края (24,8 % против 19,2 %) и поражения лимфатических узлов (22,4 % против 10,4 %) (табл. 2).

Таблица 1. Предоперационные характеристики пациентов

Table 1. Preoperative characteristics of patients

Показатель Parameter	BP-EAU HR-EAU	BP-NCCN HR-NCCN	<i>p</i>
Средний возраст $\pm$ SD (IQR), лет Mean age $\pm$ SD (IQR), years	63,4 $\pm$ 6,52 (58–68)	63,5 $\pm$ 6,39 (59–68)	0,9256
Средний объем предстательной железы (IQR), мл Mean prostate volume (IQR), ml	52,2 (35–63)	54,4 (36–66)	0,3392
Средний уровень простатического специфического антигена (IQR), нг/мл Mean prostate specific antigen (IQR), ng/ml	21,1 (9,7–22,9)	26,7 (11,3–29,6)	<0,0001
Гистологическая оценка биоптатов <i>Histological evaluation of biopsy cores</i>			
Сумма баллов по шкале Глисона, <i>n</i> (%): Gleason score, <i>n</i> (%):			
6 (3 + 3)	174 (42,6)	106 (37,6)	0,1834
7 (3 + 4)	111 (27,2)	72 (25,5)	0,6242
7 (4 + 3)	48 (11,8)	29 (10,3)	0,543
8 (4 + 4)	64 (15,7)	64 (22,7)	0,0199
≥ 9	11 (2,7)	11 (3,9)	0,3771

Примечание. Здесь и в табл. 2: BP-EAU – группа высокого риска по критериям Европейской ассоциации урологов; BP-NCCN – группа высокого риска по критериям Национальной сети по борьбе с раком; IQR – интерквартильный размах; SD – стандартное отклонение.

Note. Here and in table 2: HR-EAU – high-risk group according to European Association of Urology; HR-NCCN – high-risk group according to National Comprehensive Cancer Network; IQR – interquartile range; SD – standard deviation.

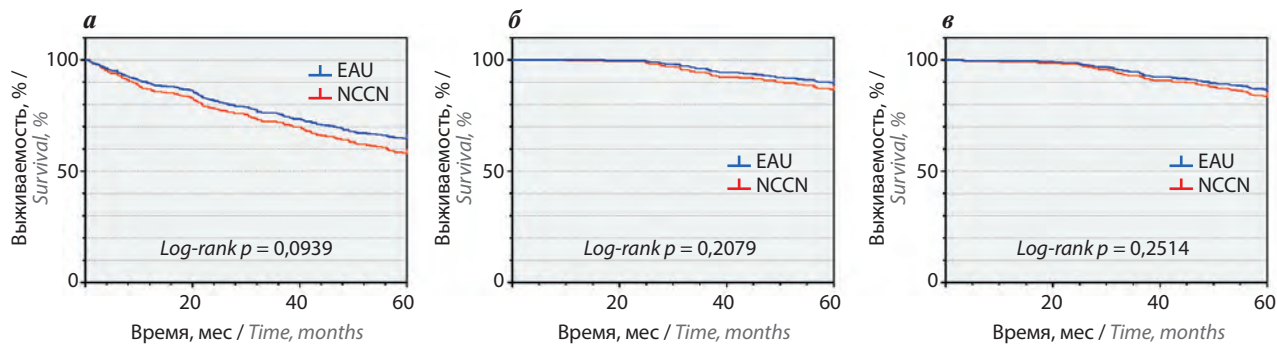


Рис. 2. Выживаемость в группах высокого риска по критериям Европейской ассоциации урологов (EAU) и Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) на основе клинических признаков: а – безрецидивная выживаемость; б – опухолевоспецифическая выживаемость; в – общая выживаемость
Fig. 2. Survival in to European Association of Urology (EAU) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) high-risk groups based on clinical indicators: а – recurrence-free survival; б – cancer-specific survival; в – overall survival

Анализ отдаленных онкологических результатов показал менее благоприятную 5-летнюю выживаемость в группе ВР-NCCN (БРВ 54,8 %, ОСВ 87,0 %, ОВ 83,7 %) по сравнению с группой ВР-EAU (БРВ 71,0 %, ОСВ 92,1 %, ОВ 88,2 %) (рис. 3).

Доля пациентов группы клинически высокого риска, отнесенных после оценки морфологических признаков к группам низкого и промежуточного риска, составила 2,69 % при оценке по критериям EAU и 18,09 % по критериям NCCN ($p < 0,0001$). Доля пациентов групп клинически низкого и промежуточного риска, отнесенных после РПЭ к группе высокого риска, составила 80,42 и 20,91 % соответственно.

Обсуждение

Для пациентов с РПЖ характерна широкая вариабельность отдаленных результатов радикального лечения,

что подчеркивает роль стратификации риска в выборе тактики лечения. На сегодняшний день эту роль выполняют следующие инструменты: калькуляторы риска (CARPA) [6], номограммы (MSKCC) [7] и ставшие стандартом в клинической практике системы группировки на основе риска биохимического рецидива (D'Amico, EAU, NICE, GUROC, AUA, NCCN и CPG) [5, 8, 9].

Комбинация определения местной распространенности процесса, уровня ПСА и индекса Глисона после биопсии предстательной железы позволяет прогнозировать вероятность развития местно-распространенного процесса, частоту биохимического рецидива и развитие метастатической формы заболевания у пациентов после радикального лечения локализованного РПЖ [10]. Поэтому в своих работах A.V. D'Amico отмечал необходимость контроля этих 3 прогностических факторов и на основании клинических данных разделил пациентов с РПЖ

Таблица 2. Гистологическая оценка операционного материала

Table 2. Morphological evaluation of operational material

Показатель Parameter	ВР-EAU HR-EAU	ВР-NCCN HR-NCCN	<i>p</i>
Сумма баллов по шкале Глисона, <i>n</i> (%): Gleason score, <i>n</i> (%):			
6 (3 + 3)	292 (39,6)	55 (16,0)	$<0,0001$
7 (3 + 4)	250 (33,9)	128 (37,3)	0,2694
7 (4 + 3)	110 (14,9)	74 (21,6)	0,0066
8 (4 + 4)	57 (7,7)	57 (16,6)	$<0,0001$
≥ 9	29 (3,9)	29 (8,5)	0,0021
Частота положительного хирургического края, <i>n</i> (%) Frequency of positive surgical margin, <i>n</i> (%)	142 (19,2)	85 (24,8)	0,0374
Среднее количество удаленных лимфатических узлов (IQR) Mean number of resected lymph nodes (IQR)	12,5 (7–16)	13,77 (8–19)	0,0317
Частота pN+, <i>n</i> (%) Frequency of pN+, <i>n</i> (%)	77 (10,4)	77 (22,4)	$<0,0001$

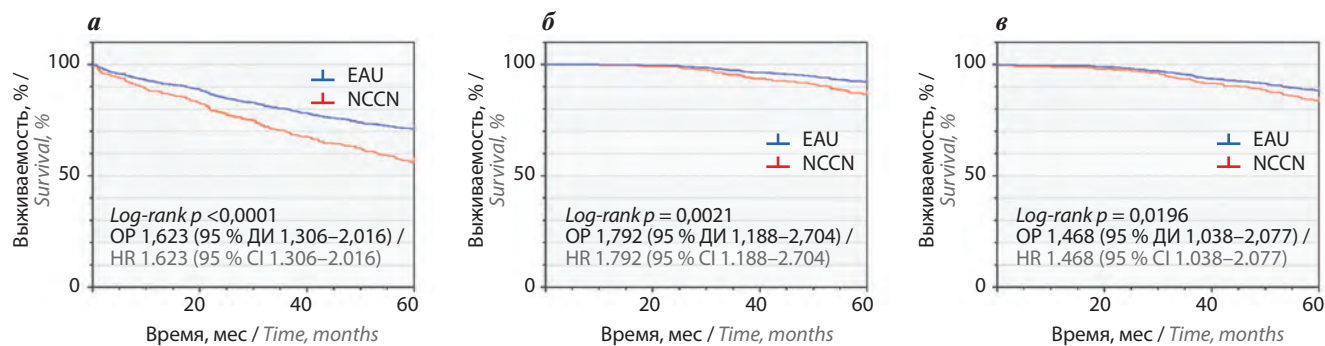


Рис. 3. Выживаемость в группах высокого риска по критериям Европейской ассоциации урологов (EAU) и Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) на основе патоморфологических признаков: а – безрецидивная выживаемость; б – опухолевоспецифическая выживаемость; в – общая выживаемость. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал
Fig. 3. Survival in to European Association of Urology (EAU) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) high-risk groups based on morphological indicators: а – recurrence-free survival; б – cancer-specific survival; в – overall survival. HR – hazard risk; CI – confidence interval

на 3 группы в зависимости от риска биохимического рецидива после лучевой терапии или РПЭ. Больные РПЖ стадии cT1c/cT2a с уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл и индексом Глисона после биопсии ≤ 6 имели низкий риск биохимического рецидива после лечения ($< 25\%$ в течение 5 лет). Пациенты с уровнем ПСА > 20 нг/мл или индексом Глисона ≥ 8 или cT2c, напротив, имели риск рецидива более 50% в течение последующих 5 лет после лечения. Для остальных пациентов с уровнем ПСА 10–20 нг/мл, индексом Глисона 7 и степенью распространенности cT2b был характерен промежуточный риск биохимического рецидива ($25\text{--}50\%$ в течение 5 лет) [3]. Принципы классификации на группы риска D'Amico переняли многие сообщества, включая Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE), а также EAU [11]. Впоследствии Американская урологическая ассоциация (AUA) и NCCN в своих рекомендациях сузили группу высокого риска включением в нее по критерию местной распространенности лишь пациентов с вышедшим за пределы капсулы процессом ($\geq T3a$) [12]. Применяемые в настоящее время критерии группы высокого риска выделяют гетерогенную группу пациентов, одним из которых достаточно локального лечения, в то время как другим потребуется дополнительная системная терапия [13].

В нашем анализе при оценке клинических характеристик различия в отдаленных онкологических результатах между 2 группами оказались незначимыми. Однако после оценки операционного материала и распределения пациентов по группам риска на основе морфологических факторов прогноза картина изменилась. Выявлена более высокая частота положительного хирургического края и поражения лимфатических узлов в группе высокого риска по критериям NCCN. Кроме этого, при оценке риска по критериям NCCN и включении в группу высокого риска только пациентов с местно-распространенным РПЖ наблюдались

менее благоприятные отдаленные онкологические результаты по сравнению с группой ВР-EAU.

Важным моментом является частота изменения дифференцировки, стадии и прогноза после выполнения радикального хирургического лечения. По данным литературы, гиперстадирование/повышение дифференцировки после РПЭ достигает $20\text{--}30\%$ [14, 15]. В то же время частота обратного эффекта (снижения стадии) также велика и составляет в среднем $15\text{--}20\%$ [16]. В нашем анализе показано, что этот процент может варьировать в зависимости от факторов прогноза, по которым мы относим пациентов к той или иной группе риска. Доля пациентов группы клинически высокого риска, отнесенных после оценки морфологических признаков к группам низкого и промежуточного риска, составила $2,7\%$ при оценке по критериям EAU и $18,1\%$ при оценке по критериям NCCN ($p < 0,0001$), а доля пациентов групп низкого и промежуточного риска, отнесенных после РПЭ к группе высокого риска, — $80,4$ и $20,9\%$ соответственно. Другими словами, уровень переоценки риска в группе NCCN больше, чем в группе EAU, при этом уровень недооценки риска в группе NCCN значительно меньше.

С учетом полученных нами результатов для определения прогноза пациентов с РПЖ высокого риска перед РПЭ возможно использование любой из предложенных моделей. В работе, посвященной сравнению различных систем прогнозирования рецидива и смерти от РПЖ, R. Zelic и соавт. отметили практически идентичную предиктивную способность системы D'Amico и ее производных (С-индекс $0,73\text{--}0,77$). При этом разделение группы высокого риска согласно модели NCCN на подгруппы очень высокого риска и высокого риска лишь незначительно увеличивает точность прогноза (С-индекс $0,75$ против $0,76$) [17]. Тем не менее оценка факторов прогноза по критериям NCCN позволяет лучше прогнозировать ранние онкологические результаты и назначить лечение, соответствующее агрессивности заболевания.

Заключение

Различия ассоциаций в критериях отнесения к группе высокого риска прогрессирования по клиническим показателям не отражаются на ранних и отдаленных онкологических результатах лечения. В связи с этим возможно использование как модели EAU, так и NCCN. При этом патоморфологические показатели

менее благоприятны при оценке по критериям NCCN, что необходимо учитывать при прогнозе выживаемости и рекомендациях по наблюдению. Поэтому оценка морфологических факторов по NCCN позволяет лучше прогнозировать ранние онкологические результаты и назначить лечение, действительно соответствующее агрессивности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. и др. Рак предстательной железы высокого риска стадии cT2c: действительно значимый фактор прогноза? Исследования и практика в медицине 2017;4(S2):18. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Krasheninnikov A.A. et al. Clinical T2C high risk prostate cancer: a really important prediction factor? *Issledovaniya i praktika v medicine = Research'n Practical Medicine Journal* 2017;4(S2):18. (In Russ.)].
3. D'Amico A.V. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969. DOI: 10.1001/jama.280.11.969.
4. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
5. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016;14(1):19–30. DOI: 10.6004/jncn.2016.0004.
6. Cooperberg M.R., Pasta D.J., Elkin E.P. et al. The university of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938–42. DOI: 10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7.
7. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):715–7. DOI: 10.1093/jnci/djj190.
8. Epstein J.I., Walsh P.C., Carmichael M., Brendler C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271(5):368–74. DOI: 10.1001/jama.1994.03510290050036.
9. Gnanapragasam V.J., Lophatananon A., Wright K.A. et al. Improving clinical risk stratification at diagnosis in primary prostate cancer: a prognostic modelling study. *PLoS Med* 2016;13(8):e1002063. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002063.
10. Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Ньюшко К.М. и др. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза. *Онкоурология* 2020;16(4):99–111. [Alekseev B.Ya., Krasheninnikov A.A., Nyushko K.M. et al. Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):99–111. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>.
12. Sanda M.G., Cadeddu J.A., Kirkby E. et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol* 2018;199(3):683–90. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.095.
13. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. и др. Хирургическое лечение больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы: результаты одноцентрового исследования. *РМЖ* 2017;25(27):2019–25. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Krasheninnikov A.A. et al. Surgical treatment of patients with localized and locally advanced prostate cancer: results of a single-center study. *RMZh = RMJ* 2017;25(27):2019–25. (In Russ.)].
14. Leeman J.E., Chen M.H., Huland H. et al. Advancing age and the odds of up-grading and upstaging at radical prostatectomy in men with Gleason score 6 prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(6):e1116–21. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.07.018.
15. Alchin D.R., Murphy D., Lawrentschuk N. Risk factors for Gleason score upgrading following radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69(5):459–65. DOI: 10.23736/S0393-2249.16.02684-9.
16. Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E. et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2020;382(10):917–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1910038.
17. Zelic R., Garmo H., Zugna D. et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *Eur Urol* 2020;77(2):180–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.027.

Вклад авторов

С.А. Рева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
А.К. Носов, С.Б. Петров, А.М. Беляев: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;
В.Д. Король: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
А.В. Арнаутков: получение данных для анализа, статистическая обработка, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Зятчин, М.В. Беркут: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.A. Reva: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
A.K. Nosov, S.B. Petrov, A.M. Belyaev: developing the research design, article editing;
V.D. Korol: developing the research design, obtaining data for analysis;
A.V. Arnautov: obtaining data for analysis, statistical processing, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
I.V. Zyatchin, M.V. Berkut: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
А.В. Арнаутков / A.V. Arnautov: <https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>
И.В. Зятчин / I.V. Zyatchin: <https://orcid.org/0000-0003-2587-0902>
М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
С.Б. Петров / S.B. Petrov: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
А.М. Беляев / A.M. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 07.12.2020. **Принята к публикации:** 18.05.2021.

Article submitted: 07.12.2020. **Accepted for publication:** 18.05.2021.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-62-68



Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения

В.О. Магер, А.С. Орлов, Т.Р. Гильмутдинов, А.А. Вешкина, Д.А. Коваленко, А.В. Замятин

ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29

Контакты: Владимир Остапович Магер senior.mager@yandex.ru

Введение. В настоящее время не существует единого мнения о месте циторедуктивной простатэктомии в комплексном лечении пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы.

Цель исследования – оценка непосредственных результатов комбинации химиогормонотерапии с последующей циторедуктивной простатэктомией у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы.

Материалы и методы. Циторедуктивная простатэктомия была выполнена 7 пациентам с олигометастатическим раком предстательной железы.

Результаты. У 3 (42,9 %) из 7 пролеченных пациентов развились послеоперационные осложнения IIIb степени тяжести по классификации Clavien–Dindo. В образцах ткани предстательной железы после операции был обнаружен лекарственный патоморфоз II степени у 3 (42,9 %), III степени у 1 (14,3 %), IV степени – у 1 (14,3 %) пациента. У всех пациентов достигнуто полное удержание мочи. Медиана наблюдения после операции составила 12 мес. Прогрессирование заболевания отмечено у 1 (14,3 %) пациента.

Заключение. Сочетание химиогормонотерапии с последующей циторедуктивной простатэктомией может являться методом выбора у тщательно отобранных пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы.

Ключевые слова: олигометастатический рак предстательной железы, циторедуктивная простатэктомия, неоадъювантная химиогормонотерапия, удержание мочи, послеоперационное осложнение

Для цитирования: Магер В.О., Орлов А.С., Гильмутдинов Т.Р. и др. Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения. Онкоурология 2021;17(2):62–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-62-68.

First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy

V.O. Mager, A.S. Orlov, T.R. Gilmudinov, A.A. Veshkina, D.A. Kovalenko, A.V. Zamyatin

Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboлева St., Yekaterinburg 620036, Russia

Contacts: Vladimir Ostapovich Mager senior.mager@yandex.ru

Background. Nowadays there is no consensus on application of cytoreductive prostatectomy in a complex therapy in patients with oligo-metastatic prostate cancer.

Study objective: assessment of short-term results of neoadjuvant chemohormonotherapy followed by cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer.

Materials and methods. Cytoreductive prostatectomy was performed in 7 patients with oligometastatic prostate cancer.

Results. Postoperative complications in 3 (42.9 %) out of 7 treated patients were classified as grade IIIb according to Clavien–Dindo scale. Post-surgical analysis of prostate tissue samples showed therapeutic pathomorphism of grade II in 3 patients (42.9 %), grade III in 1 patient (14.3 %) and grade IV in another patient (14.3 %). Urinary continence regained in all the patients. Average postoperative supervision period took 12 months. Disease progression was diagnosed in 1 patient (14.3 %).

Conclusion. Combined application of neoadjuvant chemohormonotherapy followed by cytoreductive prostatectomy can be considered as an alternative method of treatment in a properly selected group of patients with oligo-metastatic prostate cancer.

Key words: oligo-metastatic prostate cancer, cytoreductive prostatectomy, neoadjuvant chemohormonotherapy, urinary retention, postoperative complication

For citation: Mager V.O., Orlov A.S., Gilmudinov T.R. et al. First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):62–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-62-68.

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является стандартным методом лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) и может выполняться пациентам с местно-распространенными формами заболевания, в том числе с метастазами в регионарных лимфатических узлах [1, 2]. Несмотря на совершенствование лекарственной терапии, результаты лечения пациентов с генерализованным РПЖ уступают результатам лечения у пациентов с локализованными и даже местно-распространенными формами [3].

Ранее S. Hellman и R.R. Weichselbaum предложили теорию о существовании такой стадии опухолевого процесса, при которой она теряет локализованный характер, но еще не достигает массивного распространения. Для определения данного состояния был предложен термин «олигометастазы», который подразумевал наличие одиночного или ограниченного количества метастатических очагов [4]. Для пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) основным является лекарственное лечение, при котором важное значение имеет андроген-депривационная терапия (АДТ) [1, 5]. В то же время данные последних исследований убедительно показывают улучшение результатов лечения больных мРПЖ, имеющих различную метастатическую нагрузку, при комбинации АДТ и доцетаксела [6].

Современные методы медицинской визуализации, в частности такие как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), позволяют более эффективно выявлять метастазы в костях и лимфатических узлах, что дает возможность отбирать пациентов с субклиническими метастазами и/или небольшой метастатической нагрузкой [5, 7–9].

В последние годы в ряде публикаций высказывается предположение о потенциальной пользе РПЭ у пациентов с олигометастатическим РПЖ [10–12].

Цель исследования — оценка непосредственных результатов комплексного лечения пациентов с олигометастатическим РПЖ в серии случаев.

Материалы и методы

В онкоурологическом отделении Свердловского областного онкологического диспансера с марта 2017 г. по октябрь 2020 г. 7 пациентам с олигометастатическим РПЖ была выполнена циторедуктивная простатэктомия.

У всех пациентов РПЖ был верифицирован с помощью трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы (табл. 1).

Для определения локализации и количества метастазов РПЖ использовали различные методы лучевой диагностики: магнитную резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, остеосцинтиграфию, ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА, МРТ всего тела (табл. 2). Тактику лечения пациентов определяли на мультидисциплинарном консилиуме, включавшем онколога, химиотерапевта и радиолога. Решение о проведении циторедуктивной простатэктомии принимали после обсуждения с пациентом потенциальных преимуществ, возможных побочных эффектов и осложнений предстоящего лечения, после чего пациенты подписывали информированное согласие.

Средний возраст пациентов составил $56,9 \pm 5,3$ года, уровень инициального простатического специфического антигена (ПСА) колебался в широких пределах — от 18 до 309 нг/мл и в среднем составил $103,6 \pm 105,1$ нг/мл.

Все пациенты на 1-м этапе получали 6 курсов АДТ аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (гозерелин, трипторелин) в комбинации с доцетакселом и преднизолоном. По окончании индукционного курса химиогормонотерапии вновь определяли уровень ПСА (табл. 3). РПЭ выполняли позадилоном доступом с использованием экстрафасциальной техники без сохранения сосудисто-нервных пучков. В ходе операции выполняли расширенную либо суперрасширенную лимфодиссекцию.

Время операции составило в среднем $172,9 \pm 30,7$ мин, средний объем кровопотери — $664,3 \pm 615,6$ мл. В ходе операции удаляли в среднем $30,8 \pm 14,4$ лимфатического узла.

Послеоперационная летальность, интраоперационные осложнения не зарегистрированы. У 3 (42,9 %) пациентов развились послеоперационные осложнения IIIb степени тяжести по классификации Clavien–Dindo (у 2 — лимфоцеле, у 1 — кровотечение из зоны лимфодиссекции). Ни в одном случае не потребовалось проведение гемотрансфузии в послеоперационном периоде. У 3 (42,9 %) пациентов при патоморфологическом исследовании выявлено наличие опухоли в линии резекции (R1). У 6 (85,7 %) пациентов обнаружены метастазы в удаленных лимфатических узлах. Патоморфологически у 6 (85,7 %) пациентов сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) осталась неизменной при сравнении

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	Инициальный уровень простатического специфического антигена, нг/мл Initial prostate specific antigen level, ng/ml	Сумма баллов по шкале Глисона в биоптатах Gleason score in biopsies	Локализация метастазов Location of metastases	Количество метастазов Number of metastases
1	62	30,2	45	7 (4 + 3)	Кости (таз) Bones (pelvis)	2
2	58	28,7	178	7 (4 + 3)	Кости (позвонки), нереги- онарные лимфатические узлы Bones (vertebrae), non-regional lymph nodes	3
3	53	37,2	309	8 (4 + 4)	Лимфатические узлы таза Pelvic lymph nodes	5
4	55	27,4	91	8 (4 + 4)	Кости (ребро) Bones (rib)	1
5	48	25,9	38	9 (5 + 4)	Кости (таз) Bones (pelvis)	1
6	63	25,1	46	7 (4 + 3)	Нерегионарные лимфатические узлы Non-regional lymph nodes	4
7	59	31,5	18	8 (4 + 4)	Кости (таз) Bones (pelvis)	1

Таблица 2. Визуализационные методы диагностики у пациентов с метастатическим раком предстательной железы

Table 2. Imaging diagnostic methods in patients with metastatic prostate cancer

Пациент Patient	Остеосцинти- графия Osteoscintigraphy	МРТ органов таза MRI of the pelvic organs	МРТ всего тела MRI of the whole body	ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой PET-CT with ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose	ПЭТ-КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА PET-CT with ⁶⁸ Ga-PSMA
1	Да Yes	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
2	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No
3	Да Yes	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No
4	Да Yes	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes
5	Да Yes	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes
6	Да Yes	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes
7	Да Yes	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ПСМА – простатический специфический мембранный антиген.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; PET-CT – positron emission tomography combined with computed tomography; PSMA – prostate specific membrane antigen.

Таблица 3. Уровень простатического специфического антигена до начала и после окончания индукционного курса химиогормонотерапии
Table 3. Prostate specific antigen level before and after the end of the induction course of chemohormone therapy

Пациент Patient	Инициальный уровень простатического специфического антигена, нг/мл Initial prostate specific antigen level, ng/ml	Уровень простатического специфического антигена после окончания индукционной химиогормонотерапии, нг/мл Prostate specific antigen level after the end of induction chemohormone therapy, ng/ml
1	45	0,2
2	178	2,5
3	309	1,2
4	91	0,3
5	38	0,6
6	46	0,8
7	18	0,2

результатов исследования биопсийного и операционного материала. Лишь в 1 (14,3 %) случае оценка индекса Глисона в операционном материале была невозможна в силу лекарственного патоморфоза IV степени. У 3 (42,9 %) пациентов зарегистрирован лекарственный патоморфоз II степени, у 1 (14,3 %) — III степени. После операции 2 (28,6 %) пациента не получали адъювантной АДТ, а 5 (71,4 %) больным была продолжена АДТ, 3 из них была проведена дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66–70 Гр. У всех пациентов достигнуто полное удержание мочи (0–1 прокладка в сутки).

Медиана времени наблюдения после операции составила 12 (2–38) мес. У 1 (14,3 %) пациента зафиксировано прогрессирование заболевания.

Для иллюстрации приводим 2 клинических примера.

Клинический случай 1

Пациенту К., 62 лет, в марте 2017 г. был установлен диагноз РПЖ T3bN1M1b. Индекс Глисона — 7 (4 + 3) баллов, инициальный уровень ПСА — 45 нг/мл. По данным пальцевого ректального исследования, МРТ органов малого таза, остеосцинтиграфии наблюдалась картина местно-распространенного РПЖ с наличием 2 метастатических очагов в крыле подвздошной кости.

С апреля 2017 г. пациент начал получать лекарственную терапию: гозерелин + доцетаксел + преднизолон, всего проведено 6 циклов. По завершении индукционного курса лекарственной терапии уровень ПСА составил 0,2 нг/мл, по данным пальцевого ректального исследования и МРТ органов таза отсутствовали изменения в предстательной железе.

В сентябре 2017 г. больному была выполнена циторедуктивная позадилоная простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией. Продолжительность операции составила 165 мин. Объем интраоперационной кровопотери — 400 мл.

После операции возникла необходимость в дренировании полости лимфокисты (осложнение IIIb степени тяжести по классификации Clavien—Dindo). При патоморфологическом исследовании обнаружено, что опухоль в состоянии лекарственного патоморфоза IV степени. В линиях резекции опухоль отсутствовала (R0). Удалено 27 лимфатических узлов, в 1 лимфатическом узле выявлен метастаз РПЖ. Уровень ПСА после операции на протяжении всего периода наблюдения стабильно составляет 0 нг/мл.

При контрольной остеосцинтиграфии в августе 2020 г. не выявлено изменений в костях. Пациент полностью континентен. Потенция у пациента отсутствует. Продолжительность наблюдения после операции составила 38 мес.

Клинический случай 2

Пациенту Ф., 55 лет, в августе 2018 г. был установлен диагноз РПЖ T2cN0M1b. Индекс Глисона — 8 (4 + 4) баллов, инициальный уровень ПСА — 91 нг/мл. По данным остеосцинтиграфии и ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА был выявлен одиночный метастаз в ребре.

С сентября по ноябрь 2018 г. пациент получал монотерапию гозерелином, а с декабря 2018 г. по апрель 2019 г. — комбинацию гозерелин + доцетаксел + преднизолон, всего проведено 6 циклов. По завершении индукционного курса лекарственной терапии уровень ПСА составил 0,3 нг/мл, по данным ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА отсутствовали очаги патологической фиксации радиофармацевтического препарата.

Пациент прервал лечение на срок 5 мес, но в связи с ростом уровня ПСА до 24 нг/мл продолжил АДТ. В ноябре 2019 г. было проведено контрольное обследование ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, при котором не выявлено метастатических очагов, уровень ПСА на фоне АДТ снизился до 3,1 нг/мл.

Больному была выполнена циторедуктивная позадилоная простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией.

Продолжительность операции составила 150 мин. Объем интраоперационной кровопотери — 2000 мл. При патоморфологическом исследовании степень лекарственно-го патоморфоза не определена. Опухоль в обеих долях предстательной железы с индексом Глисона 8 (5 + 3) баллов, занимает 90 и 70 % в каждой доле (pT2c). В линии резекции по уретре микроскопически определялась опухоль (R1). Удалено 60 лимфатических узлов, в 3 лимфатических узлах метастазы РПЖ.

С учетом патоморфологического заключения пациенту была назначена адъювантная АДТ гозерелином. Полное удержание мочи достигнуто через 8 мес после операции. Уровень ПСА через 6 мес после операции на фоне АДТ составил 2,6 нг/мл.

При контрольной ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА был выявлен одиночный метастаз в общем подвздошном лимфатическом узле. Пациенту была выполнена дистанционная лучевая терапия на ложе предстательной железы и таз в суммарной очаговой дозе 66 Гр.

Через 11 мес после операции у пациента зафиксировано прогрессирование заболевания в виде роста уровня ПСА до 24 нг/мл, появления новых метастатических очагов в медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлах и одиночного костного метастаза.

Обсуждение

Роль циторедуктивной хирургии широко обсуждается в лечении таких опухолей, как распространенный рак яичников, рак молочной железы и рак почки [13–15]. Однако место для циторедуктивной хирургии мРПЖ остается до конца не определенным, как и профиль тех пациентов, которые получают максимальную выгоду от такого подхода [16].

В серии опытов на крысах были получены любопытные данные, легшие в основу новой концепции влияния РПЭ при лечении олигометастатического РПЖ. D. Kadmon и соавт. вводили крысам опухоль 3327/MAT-Lu, представляющую из себя линию клеток РПЖ, которая приводит к развитию метастазов в легких в 100 % случаев. Они обнаружили, что у крыс, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли и однократный курс химиотерапии, наблюдалась большая выживаемость по сравнению с таковой у крыс, получавших только химиотерапию: 42 и 0 % соответственно в 180-дневный срок [17].

Эффективность РПЭ у пациентов с мРПЖ была оценена в наиболее крупном популяционном ретроспективном исследовании S.H. Culr и соавт. У 245 из 8185 пациентов с мРПЖ была выполнена РПЭ. В результате у пациентов, получивших хирургическое лечение, продемонстрированы лучшие показатели 5-летней общей и раковоспецифической выживаемости по сравнению с таковыми у пациентов, не подвергавшихся локальной терапии: 67,4 и 75,8 %, 22,5 и 48,7 % соответственно. Авторы выдвинули предположение о возможном

положительном воздействии, влияющем на течение заболевания в виде уменьшения общей опухолевой нагрузки, устранения первичного источника дальнейшего метастазирования, снижения количества циркулирующих опухолевых клеток. По мнению авторов, наилучшими кандидатами для комбинации лекарственной терапии и локального лечения являются пациенты моложе 70 лет с уровнем ПСА <20 нг/мл [12]. Схожие данные по общей выживаемости были получены A. Heidenreich и соавт., которые проанализировали результаты лечения 113 пациентов с мРПЖ. Показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 87,6 и 79,6 %. Несмотря на то что в этой серии был показан низкий уровень серьезных осложнений и хороший функциональный результат, авторы сделали вывод о необходимости индивидуального подхода к пациентам с мРПЖ в рамках мультимодального лечения [18]. Говоря о циторедуктивном хирургическом лечении мРПЖ, следует отметить еще одно преимущество такого подхода, а именно предотвращение проявлений местного прогрессирования: дизурии, макрогематурии, задержки мочеиспускания, болевого синдрома [16].

Вполне ожидаемо, что у пациентов с мРПЖ в 61,6–91 % случаев при патоморфологическом исследовании выявляется метастатическое поражение удаленных лимфатических узлов и часто (36,8–73 %) встречается положительный хирургический край [10, 18, 19]. Следует отметить, что в доступных нам опубликованных исследованиях 18–100 % пациентов перед хирургическим лечением получали АДТ, и нами не было найдено ни одного исследования, в котором пациенты получали АДТ и доцетаксел. После операции большинство больных (85,5–91 %) продолжали получать АДТ в монорежиме либо в комбинации с дистанционной лучевой терапией [10, 11, 18].

На сегодняшний день отсутствуют критерии эффективности неoadъювантной терапии [20]. Вероятно, одним из таких критериев должен быть уровень ПСА после проведенной химиогормонотерапии. Чем он будет ниже, тем больше мы можем надеяться на лучшие результаты выживаемости. Поэтому количество циклов лечения доцетакселем не следует ограничивать 6, а нужно пролонгировать неoadъювантную терапию до достижения показателя ПСА 0,2 нг/мл и ниже, поскольку у таких пациентов с большей вероятностью будет достигнут полный ответ. Еще одним из критериев эффективности проведенной лекарственной терапии могут быть результаты контрольной ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА [21].

Заключение

Сочетание химиогормонотерапии с последующей циторедуктивной простатэктомией может являться лечебным подходом с хорошими функциональными результатами у тщательно отобранных пациентов с мРПЖ с небольшой опухолевой нагрузкой и хорошим ответом на проводимое индукционное лекарственное лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ—пресс, 2011. С. 566—734. [Clinical cancer urology. Ed.: B.P. Matveev. Moscow: ABV—press, 2011. Pp. 566—734. (In Russ.)].
2. Радикальная простатэктомия. Под ред. Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 35—42. [Radical prostatectomy. Ed.: D.Yu. Pushkar. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. Pp. 35—42. (In Russ.)].
3. Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Костин А.А., Русаков И.Г. Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2017;(4):12—19. [Grickevich A.A., Medvedev V.L., Kostin A.A., Rusakov I.G. Prognostic factors of survival rate in patients with prostate cancer. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental & Clinical Urology 2017;(4):12—19. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543.
4. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. J Clin Oncol 1995;13(1):8—10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
5. Рак предстательной железы. Практические рекомендации. Российское общество клинической онкологии, 2020. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020—33.pdf>. [Prostate cancer. Practical recommendations. Russian Society of Clinical Oncology. 2020. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020—33.pdf>. (In Russ.)]
6. Clarke N.V., Ali A., Inglebi F.C. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol 2019;30(12):1992—2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz396.
7. Futterer J.J., Surcel C., van der Berg R. et al. Imaging modalities in synchronous oligometastatic prostate cancer. World J Urol 2019;(37):2573—2583. DOI: 10.1007/s00345-018-2416-2.
8. Cho S.Y., Szabo Z. Molecular imaging of urogenital diseases. Semin Nucl Med 2014;44(2):93—109. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2013.10.008.
9. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol 2011;(8):378—82. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
10. Gandaglia G., Fossati N., Stabile A. et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. Eur Urol 2017;72(2):289—92. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
11. Heidenreich A., Pfister D., Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. J Urol 2015;193(3):832—8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.089.
12. Culp S.H., Shellhammer P.F., Williams W.B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. Eur Urol 2014;65:1058—66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
13. Narasimulu D.M., Khoiru-Collado F., Chi D.S. Radical surgery in ovarian cancer. Curr Oncol Rep 2015;17(4):16. DOI: 10.1007/s11912-015-0439-z.
14. Krabbe L.M., Haddad A.Q., Westerman M.E., Margulis V. Surgical management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. World J Urol 2014;32(3):615—22. DOI: 10.1007/s00345-014-1286-5.
15. Faiena I., Singer E.A., Paumill C., Kim I.Y. Cytoreductive prostatectomy: Evidence in support of a new surgical paradigm (Review). Int J Oncol 2014;45(6):2193—8. DOI: 10.3892/ijo.2014.2656.
16. Jenjitrnanant P., Touijer K.A. Role of surgery in oligometastatic prostate cancer. Prostate Int 2019;7(4):125—30. DOI: 10.1016/j.pnrl.2019.10.001.
17. Kadmon D., Heston W.D., Fair W.R. Treatment of a metastatic prostate derived tumor with surgery and chemotherapy. J Urol 1982;127(6):1238—42. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)54306-2.
18. Heidenreich A., Fossati N., Pfister D. et al. Cytoreductive radical prostatectomy in men with prostate cancer and skeletal metastases. Eur Urol Oncol 2018;1(1):46—53. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.002.
19. Sooriakumaran P., Karnes J., Stief C. et al. A multi-institutional analysis of perioperative outcomes in 106 men who underwent radical prostatectomy for distant metastatic prostate cancer at presentation. Eur Urol 2016;69(5):788—94. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.023.
20. Беркут М.В., Артемьева А.С., Рева С.А. и др. Онкологические результаты неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска. Онкоурология 2020;16(1):54—63. [Berkut M.V., Artem'eva A.S., Reva S.A. et al. Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):54—63. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-54-63.
21. Anton A., Hasan O.K., Ballok Z. et al. Use of prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography/CT in response assessment following upfront chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer. BJU Int 2020;126(4):433—5. DOI: 10.1111/bju.15151.

Вклад авторов

В.О. Магер: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.С. Орлов: анализ полученных данных;

Т.Р. Гильмутдинов, А.А. Вешкина, Д.А. Коваленко: получение данных для анализа;

А.В. Замятин: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.O. Mager: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.S. Orlov: analysis of the obtained data;

T.R. Gilmudtinov, A.A. Veshkina, D.A. Kovalenko: obtaining data for analysis;

A.V. Zamyatin: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.О. Магер / V.O. Mager: <https://orcid.org/0000-0002-6813-4457>

А.В. Замятин / A.V. Zamyatin: <https://orcid.org/0000-0002-7393-0810>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Протокол №1а от 03.03.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary. Protocol No 1a dated 03.03.2017.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Рецензия на статью «Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения»

Review of the article "First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy"

Авторы статьи обратились к очень интересной проблеме в онкоурологии: имеет ли право на существование простатэктомия у больных с наличием исходно установленного метастатического рака предстательной железы (РПЖ).

С учетом высокой заболеваемости РПЖ (в 2019 г. в России РПЖ был выявлен у 45763 мужчин, или у 15,7 % мужчин, заболевших злокачественными новообразованиями) с приростом 49,6 % за 10 лет (в 2009–2019 гг. 1-е место у мужчин), а также высокой запущенности, не уменьшающейся с течением времени (до 18,7 % больных РПЖ изначально имеют IV стадию заболевания, 20,7 % — III стадию), метастатическое поражение РПЖ приобретает большую актуальность. На сегодня в мире (и в России в том числе) ни в одних рекомендациях по онкологии и урологии не указывается и не обсуждается возможность выполнения простатэктомии даже при исходном олигометастатическом РПЖ. Основой лечения пациентов с исходно метастатическим РПЖ в соответствии с рекомендациями NCCN (Национальной сети по борьбе с раком), ESMO (Европейского общества медицинской онкологии), RUSSCO (Российского общества клинической онкологии) является лекарственная терапия (андроген-депривационная, химиотерапия, терапия антиандрогенами нового поколения). Однако в публикациях последних лет (Heidenreich A., Pfister D., Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. J Urol 2015;193(3):832–8. DOI: 10.1016/j.juro. 2014.09.089; Gandaglia G., Fosati N., Stabile A. et al. Radical prostatectomy in men with oligo-metastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. Eur Urol 2017;72(2):289–92 DOI: 10.1016/j.eururo. 2016.08.040) высказано предположение о потенциальной пользе простатэктомии у больных с наличием исходно олигометастазов при РПЖ.

Авторы представили довольно интересный материал на основе личного наблюдения ($n = 7$) и лечения больных РПЖ с метастазами в нерегионарных лимфатических узлах (до 5 шт.) и костях (до 1–3 шт.). При этом наличие метастазов было подтверждено с помощью

современных методов диагностики, включая остеосцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную томографию с диффузией всего тела (что по эффективности практически не уступает позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией), позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном.

Обсуждение результатов

1. Авторы не акцентировали внимание на исходных морфологических характеристиках опухоли: был ли у кого-нибудь из больных нейроэндокринный компонент опухоли или протоковая аденокарцинома. При получении морфологического результата после операции эти данные также не отражены.

На наш взгляд, морфологическая характеристика опухоли должна учитывать нейроэндокринный компонент и наличие протоковой аденокарциномы на этапе первичной биопсии предстательной железы, что, вероятно, будет влиять на выбор предоперационного лекарственного лечения.

Данные послеоперационного морфологического исследования должны учитывать, есть ли выход опухолевых клеток за пределы капсулы лимфатических узлов (при pN1), положительный хирургический край (R1, о чем авторы указывают в своей статье). Это, на наш взгляд, повлияет на необходимость послеоперационной лучевой терапии (безотлагательной или отсроченной).

2. С учетом того что у представленных больных уже имеются отдаленные метастазы (в костях, нерегионарных лимфатических узлах), нуждаются ли они в пожизненной андроген-депривационной терапии (андроген-депривационной терапии или в двусторонней орхэктомии)? Если да, поднимался ли этот вопрос в предоперационном плане (одномоментная билатеральная орхэктомия).

Отрадно отметить, что авторы представили интересный материал по пациентам с метастатическим РПЖ с олигометастазами и предложили тактику ведения

таких больных, которая позволила добиться увеличения выживаемости без прогрессирования. Подобный подход в обозримом будущем (по мере накопления опыта и статистики), вероятно, найдет отражение в рекомендациях по лечению больных метастатическим РПЖ как одно из основных руководств к действию и тактике.

Можем также констатировать, что в нашей онкоурологической практике за период с 2010 по 2020 г. включительно мы наблюдали 19 пациентов, которым выполнены циторедуктивные простатэктомии при наличии исходно олигометастазов РПЖ с максимальным сроком наблюдения 138 мес (более 11,5 года).

Вопросы к обсуждению

1. Хотелось бы услышать мнение авторов о месте и необходимости послеоперационной лучевой терапии на ложе предстательной железы и пути лимфатического оттока.
2. Хотелось бы услышать в плане дискуссии об отношении авторов к тактике предоперационной лекарственной терапии при нейроэндокринном компоненте опухоли и протоковой аденокарциноме. Повлияло бы это на выполнение операции или на отказ от циторедуктивной простатэктомии?
3. Какое отношение авторов к локальному воздействию на олигометастазы в виде лучевой терапии или хирургического их удаления?
4. Какое отношение авторов к пожизненной андроген-депривационной терапии после операции? При каких-то обстоятельствах допустимо применение прерывистой гормонотерапии?

В.И. Широкопад, д.м.н., профессор
(ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»)

Ответ на рецензию к статье «Первый опыт выполнения циторедуктивной простатэктомии у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после предшествующего химиогормонального лечения»

Reply to review of the article "First experiment study in cytoreductive prostatectomy in patients with oligo-metastatic prostate cancer following neoadjuvant chemohormonotherapy"

В продолжение дискуссии о мультимодальном лечении при олигометастатическом раке предстательной железы нам представляется возможным следующим образом ответить на вопросы уважаемому рецензенту.

1. Мы склоняемся к обязательному проведению дистанционной лучевой терапии на ложе предстательной железы после выполненного циторедуктивного вмешательства при наличии экстрапростатического распространения опухоли, инвазии опухоли в семенные пузырьки и положительного хирургического края. Если у такого пациента констатирован статус pN+, при проведении лучевой терапии облучаются зоны регионарного лимфатического оттока.

2. Что касается предоперационной лекарственной терапии у пациентов с нейроэндокринной дифференцировкой опухоли и протоковой аденокарциномой предстательной железы, то в наше исследование мы включали пациентов только с ацинарной аденокарциномой предстательной железы. При обнаружении нейроэндокринной дифференцировки или протоковой аденокарциномы мы не включали таких больных в исследование, но, вероятно, не отказались бы от выполнения мультимодального лечения. Аналогично при наличии протоковой аденокарциномы мы проводили бы неoadъювантную химиогормонотерапию с последующим хирургическим лечением, но в случае нейроэндокринной дифференцировки, вероятно, отдали бы предпочтение комбинации андроген-депривационной терапии и аналогам соматостатина.

3. У пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы с локализацией метастазов в нерегионарных лимфатических узлах (забрюшинных) в ходе простатэктомии нами выполнялась забрюшинная лимфаденэктомия, как при несеминомных герминогенных опухолях. В отношении одиночных костных метастазов нам представляется возможным проведение аблационной лучевой терапии.

4. Андроген-депривационная терапия является важным звеном в лечении пациентов с метастатическим раком предстательной железы, и 5 из 7 наших пациентов продолжили получать терапию аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона. Однако мы не пролонгировали андроген-депривационную терапию у пациента с лекарственным патоморфозом в опухоли IV степени, и при последующем наблюдении за ним мы убедились в правильности выбранного подхода, так как в течение 45 мес после операции у данного больного уровень простатического специфического антигена составляет 0 нг/мл и отсутствуют рентгенологические признаки метастазов в костях.

В заключение нам бы хотелось поблагодарить уважаемого профессора В.И. Широкограда за его вопросы, на которые мы постарались ответить.

Коллектив авторов
(ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»)

Брахитерапия низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной лучевой терапией и андроген-депривационной терапией у больных раком предстательной железы высокого риска

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, Г.А. Паншин, А.Г. Дзидзария, Р.И. Мирзаханов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) в России продолжает занимать лидирующее место по распространенности среди онкологических заболеваний мужского населения.

Цель исследования – изучить влияние увеличения разовой очаговой дозы при брахитерапии высокой мощности дозы (HDR-БТ) в комбинации с дистанционной лучевой терапией на безрецидивную выживаемость и локальный контроль над опухолью у больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

Материалы и методы. В исследование были включены 350 мужчин с РПЖ группы высокого и крайне высокого риска прогрессирования. Все пациенты были разделены на 4 группы. В 1, 2 и 3-ю группы вошли 276 пациентов, которым в качестве boost применялась HDR-БТ источником ^{192}Ir с разовой дозой за 1 фракцию 10 Гр ($n = 83$), 12 Гр ($n = 46$) и 15 Гр ($n = 147$) соответственно. В 4-ю группу вошли 74 пациента, которым использовалась брахитерапия низкой мощности дозы источниками ^{125}I до суммарной очаговой дозы 110 Гр. На 2-м этапе проводилась дистанционная лучевая терапия на зону предстательной железы и регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования (разовая доза 2 Гр, суммарная доза 44–46 Гр).

Результаты. Из 350 пациентов за 5 лет наблюдения рецидив РПЖ отмечен у 65 (18,6 %) больных. В общей когорте пациентов 3- и 5-летняя специфическая выживаемость по уровню простатического специфического антигена (ПСА) составила 87,4 и 81,4 % соответственно. ПСА-специфическая 5-летняя выживаемость была достоверно выше в 3-й группе, чем в 4-й, и составила 89,8 и 74,2 % соответственно ($p = 0,03$). Увеличение дозы при HDR-БТ с 10 до 12 Гр за фракцию достоверно снизило частоту локальных рецидивов с 15,7 % (в 1-й группе) до 2,2 % (во 2-й группе) ($p = 0,0001$) при сохранении уровня генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности.

Заключение. Применение комбинации брахитерапии и дистанционной лучевой терапии у больных РПЖ высокого риска прогрессирования характеризуется высокой эффективностью в достижении локального контроля над опухолью. Оптимальный режим фракционирования при HDR-БТ остается предметом обсуждения. Использование дозы 15 Гр за фракцию при HDR-БТ в комбинации с дистанционной лучевой терапией является наиболее оптимальным режимом фракционирования у больных РПЖ высокого риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, брахитерапия высокой мощности дозы, брахитерапия низкой мощности дозы, клинические рекомендации

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Брахитерапия низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной лучевой терапией и андроген-депривационной терапией у больных раком предстательной железы высокого риска. Онкоурология 2021;17(2):72–82. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-72-82.

Low and high-dose-rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, A.D. Tsibulskiy, G.A. Panshin, A.G. Dzidzariya, R.I. Mirzakhanov

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Aleksey Dmitrievich Tsibulskiy vracheg@mail.ru

Background. Prostate cancer (PCa) in the Russian Federation takes the leading place in the prevalence of cancer among the male population.

Objective: to investigate the effect of increasing a single focal dose in high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) in combination with external beam radiotherapy on biochemical failure-free survival and local control in patients with high-risk PCa.

Materials and methods. The study included 350 men with PCa in the group of high and extremely high risk of progression. All patients included in the study were divided into 4 groups. Groups 1, 2 and 3 included 276 patients who received HDR-BT with a ^{192}Ir source with a single dose per fraction: 10 Gy ($n = 83$), 12 Gy ($n = 46$) and 15 Gy ($n = 147$). Group 4 included 74 patients who received low-dose-rate brachytherapy with ^{125}I sources up to a total focal dose of 110 Gy. At the 2 stage, external beam radiotherapy was a conventional fractionation (single dose of 2 Gy, total – 44–46 Gy).

Results. Of 350 patients over a 5-year follow-up period, PCa recurrence was noted in 65 (18.6 %). The 3- and 5-year biochemical failure-free survival rates in the general cohort of patients were 87.4 and 81.4 %. 5-year biochemical failure-free survival was significantly higher in group 3 relative to group 4 and amounted to 89.8 and 74.2 % ($p = 0.03$). Increasing the dose for HDR-BT from 10 to 12 Gy per fraction significantly reduced the frequency of local relapses from 15.7 % (in group 1) to 2.2 % (in group 2) ($p = 0.0001$) while maintaining the level of genitourinary and gastrointestinal toxicity.

Conclusion. The use of a combination of brachytherapy and external beam radiotherapy in patients with high risk PCa is highly effective in achieving local control of the tumor. The optimal fractionation regime for HDR-BT remains a matter of debate. The use of 15 Gy per fraction for HDR-BT in combination with external beam radiotherapy is the most optimal fractionation regimen in patients with high-risk PCa.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, high-dose brachytherapy, low-dose brachytherapy, clinical guidelines

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsibulskiy A.D. et al. Low and high-dose-rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):72–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-72-82.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в России продолжает занимать лидирующее место по распространенности онкологических заболеваний среди мужского населения. Радиотерапия является одним из ведущих методов лечения РПЖ, базируясь на современных системах дозиметрического планирования, визуализации, а также на современных представлениях о радиобиологии опухоли и нормальных тканей организма. Развитие современных технологий лучевой терапии направлено на реализацию основного принципа в радиационной онкологии: максимальное подведение дозы излучения к опухоли с минимальным воздействием на здоровые ткани организма [1].

Для лечения пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска особую популярность приобрела низкомощностная и высокомощностная брахитерапия (LDR-БТ и HDR-БТ соответственно), характеризующаяся низкой токсичностью и высокой эффективностью, что подтверждено результатами многих исследований по всему миру [2–4]. Однако у пациентов с РПЖ высокого или крайне высокого риска прогрессирования брахитерапия в монорежиме менее эффективна. В последние годы результаты клинических исследований показали, что комбинированное лечение, включающее андроген-депривационную терапию, лучевую терапию с модуляцией интенсивности и брахитерапию, является более эффективным и улучшает долгосрочный прогноз у этой сложной категории больных [5–8].

Во многих исследованиях подтверждено увеличение локального контроля над опухолью при повышении дозы в процессе дистанционной лучевой терапии (ДЛТ)

[9, 10]. Тем не менее увеличение как разовой (РОД), так и суммарной (СОД) очаговой дозы при 3D-конформной лучевой терапии связано с более высокой частотой развития генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности.

За счет низкого отношения α/β в ткани предстательной железы многие клинические исследования последних 20 лет были направлены на концепцию гиподифракционирования при лечении РПЖ [11, 12]. Результаты рандомизированных клинических исследований, сравнивающих стандартную дозу облучения (2 и 1,8 Гр за фракцию) с различными гиподифракционными режимами облучения (от 2,5 до 3 Гр за фракцию) с использованием ДЛТ, подтвердили, что обе схемы были эквивалентны с точки зрения острой и поздней токсичности [13]. Эскалация дозы с помощью брахитерапии в комбинации с ДЛТ с СОД 44–46 Гр на область регионарного лимфооттока представляет собой технологию, позволяющую не только увеличить дозу в области предстательной железы, но и теоретически снизить токсичность лечения, а также значительно сократить время пребывания больного в стационаре.

Цель исследования — изучить влияние увеличения РОД при HDR-БТ в комбинации с ДЛТ на безрецидивную выживаемость и локальный контроль над опухолью у больных РПЖ высокого риска прогрессирования, а также сравнить HDR-БТ и LDR-БТ в качестве boost в комбинации с ДЛТ.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2015 г. в исследование были включены 350 мужчин с гистологически подтвержденным

РПЖ группы высокого и крайне высокого риска прогрессирования согласно классификации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2010 г. Пациенты не имели нарушений уродинамики нижних и верхних мочевых путей. Критериями исключения из исследования были наличие отдаленного метастазирования, большой объем предстательной железы ($>60 \text{ см}^3$), обструкция нижних мочевых путей. Все пациенты проходили лечение на базе Российского научного центра рентгенорадиологии.

Пациенты были разделены на 2 основные группы по технологии брахитерапии. В одну из них вошли 276 пациентов, которым в качестве boost применялась

HDR-БТ источником ^{192}Ir с величиной мощности поглощенной дозы более 1200 сГр/ч . В этой группе пациенты были разделены на 3 группы по величине дозы за 1 фракцию: 1-я группа – 10 Гр ($n = 83$), 2-я группа – 12 Гр ($n = 46$) и 3-я группа – 15 Гр ($n = 147$).

В другой основной группе (4-я группа) 74 больным использовалась LDR-БТ источниками ^{125}I с величиной мощности поглощенной дозы от 40 до 200 сГр/ч . СОД при LDR-БТ составляла 110 Гр .

Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, и их распределение на 4 группы представлены в табл. 1. Все группы были сопоставимы по многим параметрам.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, по основным показателям и их распределение по группам сочетанной лучевой терапии ($n = 350$)

Table 1. General characteristics of patients according to the main indicators and groups enrolled in the combined radiation therapy study ($n = 350$)

Характеристика Characteristic	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4
Лечение Treatment	HDR-БТ 10 Гр + ДЛТ HDR-БТ 10 Gy + EBRT	HDR-БТ 12 Гр + ДЛТ HDR-БТ 12 Gy + EBRT	HDR-БТ 15 Гр + ДЛТ HDR-БТ 15 Gy + EBRT	LDR-БТ 110 Гр + ДЛТ LDR-БТ 110 Gy + EBRT
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	83 (23,7)	46 (13,2)	147 (42,0)	74 (21,1)
Медиана наблюдения (диапазон), мес Median follow-up (range), months	$72,1 \pm 22$ ($12-120$)*	$55,7 \pm 11$ ($24-72$)	$37,5 \pm 12$ ($9-66$)*	$59,4 \pm 32$ ($18-144$)
Возраст, лет Age, years	$66,8 \pm 7,1$	$64,9 \pm 6,6$	$66,2 \pm 7,3$	$64,6 \pm 6,6$
Стадия, n (%): Stage, n (%):				
T1a–T2abc	29 (35,0)	13 (28,3)	76 (51,7)	22 (29,7)
T3a	27 (32,5)	15 (32,6)	18 (12,2)	22 (29,7)
T3b–T4	27 (32,5)	18 (39,1)	53 (36,1)	30 (40,5)
N+	1 (1,2)	2 (4,3)	10 (6,8)	4 (5,4)
Сумма баллов по шкале Глисона (G), n (%): Gleason score (G), n (%):				
5–6 (G_1)	35 (42,2)*	13 (28,3)	33 (22,4)*	21 (28,4)
7 (3 + 4) (G_2)	14 (16,9)	8 (17,4)	40 (27,2)	26 (35,1)
7 (4 + 3) (G_3)	11 (13,3)	9 (19,6)	26 (17,7)	8 (10,8)
8 (4 + 4) (G_4)	20 (24,1)	15 (32,6)	41 (27,9)	15 (20,3)
9–10 (G_5)	3 (3,6)	1 (2,2)	7 (4,8)	4 (5,4)
Максимальный уровень простатического специфичес- кого антигена до лечения, n (%): Maximum prostate specific antigen level before treatment, n (%):				
$<10 \text{ нг/мл}$ $<10 \text{ ng/ml}$	27 (32,5)	12 (26,1)	31 (21,1)	12 (16,2)
$10-20 \text{ нг/мл}$ $10-20 \text{ ng/ml}$	23 (27,7)	13 (28,3)	41 (27,9)	21 (28,4)
$20-50 \text{ нг/мл}$ $20-50 \text{ ng/ml}$	29 (34,9)	16 (34,8)	54 (36,7)	29 (39,2)
$>50 \text{ нг/мл}$ $>50 \text{ ng/ml}$	4 (4,9)	5 (10,9)	21 (14,3)	12 (16,2)

Окончание табл. 1
End of table 1

Андроген-депривационная терапия, <i>n</i> (%): Androgen deprivation therapy, <i>n</i> (%):				
нет no	0	0	0	1 (1,3)
была yes	83 (100)	46 (100)	147 (100)	73 (98,7)
Группа риска по классификации NCCN, <i>n</i> (%): NCCN risk group, <i>n</i> (%):				
низкий риск low risk	0	0	0	0
промежуточный риск intermediate risk	2 (2,4)	1 (2,2)	18 (2,2)	2 (2,7)
высокий риск high risk	54 (65,1)	25 (54,3)	68 (56,3)	35 (47,3)
крайне высокий риск extremely high risk	27 (32,5)	20 (43,5)	61 (41,5)	37 (50,0)

* $p < 0,05$.

Примечание. HDR-БТ — брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ — брахитерапия низкой мощности дозы; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; NCCN — Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. HDR-BT — high-dose-rate brachytherapy; LDR-BT — low-dose-rate brachytherapy; EBRT — external beam radiotherapy; NCCN — National Comprehensive Cancer Network.

Брахитерапию проводили под спинномозговой анестезией. У всех пациентов 1, 2, 3-й групп использовался источник ионизирующего излучения на основе радионуклида ^{192}Ir на аппаратах лучевой контактной терапии системы MicroSelectron. В 4-й группе имплантацию микроисточников выполняли под ультразвуковым контролем биплановым датчиком, спинномозговой анестезией с использованием микроисточников ^{125}I до СОД 110 Гр.

Через 2–3 нед после HDR-БТ и через 2–2,5 мес после LDR-БТ проводили ДЛТ в условиях объемного планирования на линейных ускорителях электронов Varian Medical Systems. В объем облучения включали предстательную железу, семенные пузырьки и зону подвздошных лимфатических узлов. Использовался стандартный режим фракционирования: РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 44–46 Гр.

Адъювантную андроген-депривационную терапию получали все пациенты (кроме 1 пациента из 4-й группы) в срок от 6 до 12 мес после окончания курса ДЛТ.

Контрольное обследование заключалось в определении уровня простатического специфического антигена (ПСА) крови. Опросники IPSS (Международная шкала оценки симптомов со стороны предстательной железы) и МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) заполняли через 1, 3, 6, 9, 12 мес, далее — каждые 6 мес. Урофлоуметрию, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием, остеосцинтиграфию, а также позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томогра-

фией, выполняли при необходимости в целях выявления рецидива и отдаленного метастазирования. При подозрении на локальный рецидив выполняли повторную биопсию предстательной железы.

Первичной конечной точкой исследования являлась ПСА-специфическая выживаемость, которая оценивалась на основании критериев Phoenix (достигнутый при динамическом наблюдении минимальный уровень ПСА + 2 нг/мл). Событием считалось повышение уровня ПСА крови более чем на 2 нг/мл от надира. Для оценки показателей выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Значения $p < 0,1$ включали в многофакторный анализ. Статистический анализ выполняли с использованием программы SPSS v. 17. Оценку ранней и поздней токсичности радиотерапии проводили согласно классификации RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Результаты

Медиана наблюдения в общей когорте больных составила 51 (9–144) мес. Эффективность сочетанной лучевой терапии определяли на основании показателей 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости. За 5-летний срок наблюдения рецидив РПЖ отмечен у 65 (18,6 %) из 350 больных. ПСА-специфическая 3- и 5-летняя выживаемость в общей когорте пациентов составила 87,4 и 81,4 % соответственно. Данные по типу рецидива в общей когорте пациентов представлены на рис. 1.

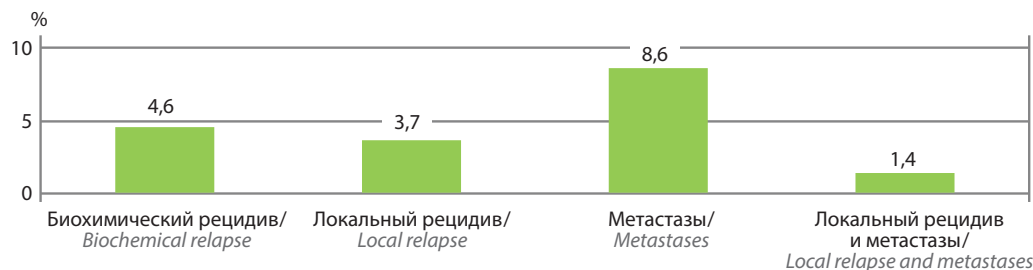


Рис. 1. Частота развития рецидива рака предстательной железы в общей когорте пациентов ($n = 350$) в зависимости от типа рецидива или прогрессирования

Fig. 1. Development of prostate cancer recurrence in a general cohort of patients ($n = 350$) depending on the type of recurrence or progression

На рис. 1 видно, что наиболее часто прогрессирование было связано с развитием регионарного и отдаленного метастазирования.

Тем не менее общая динамика уровня ПСА в 4 исследуемых группах была сопоставима (рис. 2).

На рис. 2 видно, что достоверные различия получены в каждой группе между уровнем ПСА до и после лечения ($p = 0,0001$).

При анализе ПСА-специфической выживаемости в группах не отмечена достоверная разница через 3 года наблюдения. Однако при сравнении ПСА-специфической выживаемости в группах через 5 лет наблюдения выявлены значимые различия. Данные по ПСА-специфической выживаемости в группах исследования представлены на рис. 3.

На рис. 3 видно, что наименьшие показатели 5-летней ПСА-специфической выживаемости отмечены в 1-й и 4-й группах и составили 73,3 и 74,2 % соответственно ($p = 0,882$). Не выявлено достоверных различий между 1-й и 3-й ($p = 0,075$), 1-й и 2-й ($p = 0,285$),

2-й и 4-й ($p = 0,289$) группами. Значимая разница в ПСА-специфической выживаемости получена только между 3-й и 4-й группами, в которых этот показатель составил 89,8 и 74,2 % соответственно ($p = 0,03$).

Таким образом, сравнение кривых 5-летней выживаемости без биохимического рецидива в 4 изучаемых группах после сочетанной лучевой терапии по непараметрическому критерию *log-rank* продемонстрировало наличие достоверных различий ($p = 0,048$) (рис. 4). Достоверные различия получены между 3-й и 4-й группами.

При анализе частоты развития рецидива РПЖ в группах выявлено, что в 1-й группе она была значимо больше, чем в других исследуемых группах, и составила 9,6 % ($n = 8$), а в сочетании с больными, у которых дополнительно выявлены отдаленные метастазы, — 15,7 % ($n = 13$). В других группах эти показатели достоверно не различались и составили 2,2; 0,7 и 7,1 % во 2, 3 и 4-й группах соответственно. Разница в развитии локальных рецидивов между 1-й группой и остальными 3 группами статистически значима ($p = 0,0001$) (рис. 5).

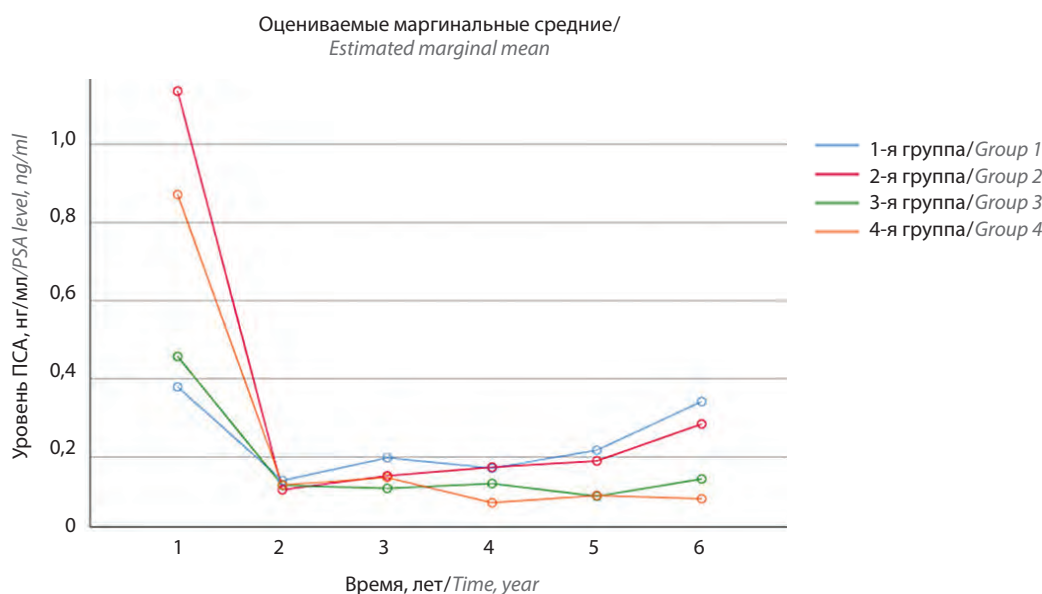


Рис. 2. Динамика уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) крови в группах с учетом фактора времени

Fig. 2. Dynamics of total blood prostate specific antigen (PSA) in groups, taking into account the time factor

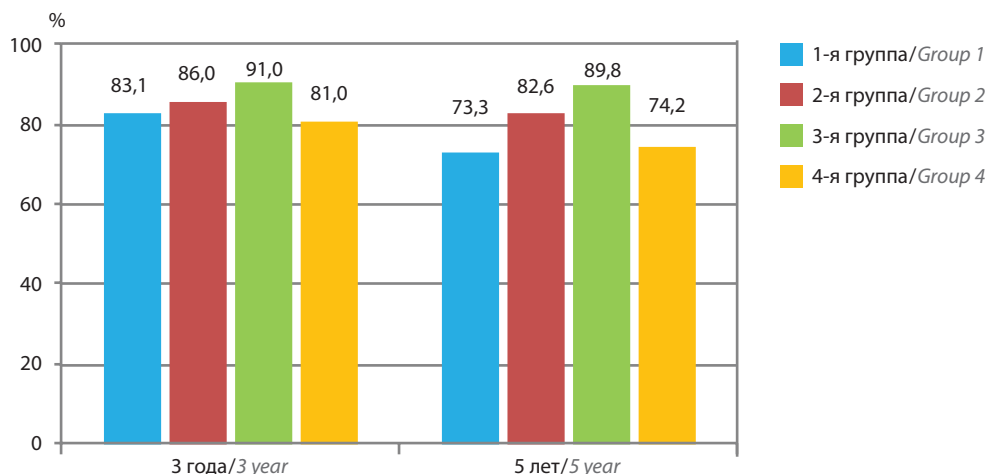


Рис. 3. ПСА-специфическая 3- и 5-летняя выживаемость в исследуемых группах. ПСА – простатический специфический антиген
Fig. 3. Biochemical failure-free 3 and 5-year survival in the groups

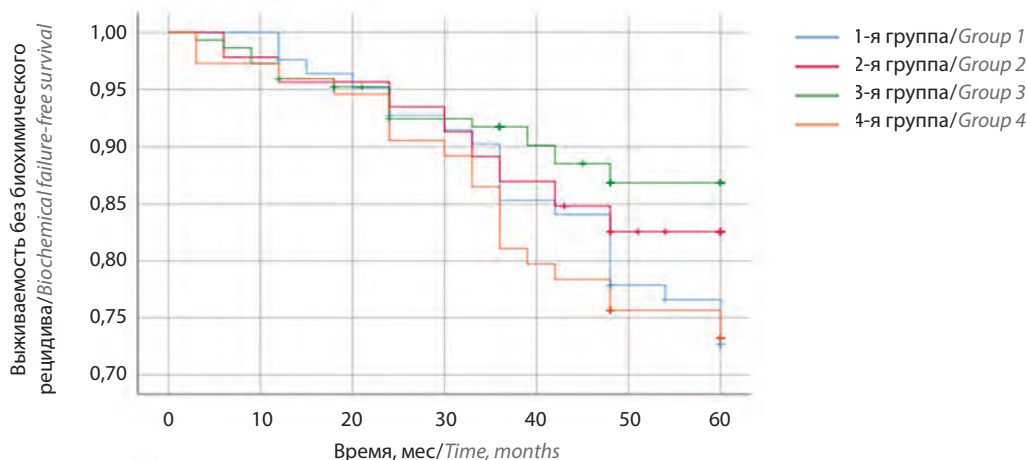


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива в группах (метод Каплана–Майера)
Fig. 4. 5-year biochemical failure-free survival in groups (Kaplan–Meyer)

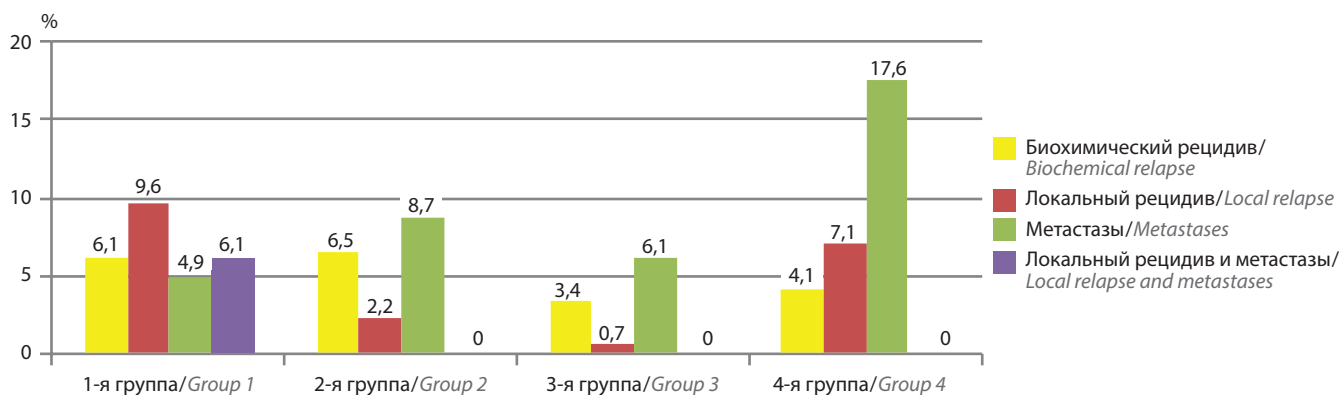


Рис. 5. Частота развития рецидива рака предстательной железы в группах в зависимости от типа рецидива или прогрессирования
Fig. 5. Development of prostate cancer recurrence in groups depending on the type of recurrence or progression

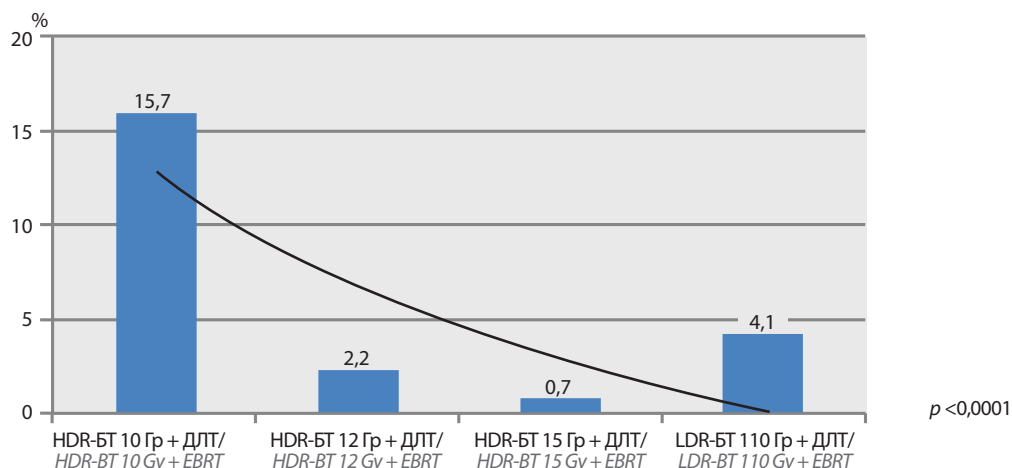


Рис. 6. Частота развития локального рецидива рака предстательной железы в зависимости от дозы за фракцию и вида брахитерапии. HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ – брахитерапия низкой мощности дозы; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
Fig. 6. Development local recurrence of prostate cancer depending on the dose per fraction and the type of brachytherapy. HDR-BT – high-dose-rate brachytherapy; LDR-BT – low-dose-rate brachytherapy; EBRT – external beam radiotherapy

Увеличение разовой дозы за фракцию и снижение при этом частоты локальных рецидивов говорят о том, что РОД 10 Гр за 1 фракцию не обладает достаточным опухолецидным эффектом. HDR-БТ с СОД 10 Гр в комбинации с ДЛТ с СОД 44–46 Гр эквивалентна 76,9 Гр при стандартном фракционировании (EQD₂ при $\alpha/\beta = 1,5$ Гр). Тем не менее с учетом частоты локальных рецидивов в 1-й группе 15,7 % можно предположить, что РПЖ имеет более высокое соотношение α/β , равное 3 Гр и более. Так, при $\alpha/\beta = 3$ Гр EQD₂ при 10, 12 и 15 Гр за фракцию + ДЛТ в дозе 44–46 Гр составляло бы в эквиваленте 70, 80 и 98 Гр соответственно, что более сопоставимо с частотой локальных рецидивов в группах.

Увеличение дозы с 10 до 12 Гр за фракцию достоверно снижает частоту локальных рецидивов с 15,7 % в 1-й группе до 2,2 % во 2-й группе ($p = 0,0001$) (рис. 6).

При этом надо отметить, что увеличение РОД при HDR-БТ с 12 до 15 Гр за фракцию не дало значимого снижения частоты локальных рецидивов РПЖ (с 2,2 до 0,7 %; $p = 0,119$).

Токсичность сочетанной лучевой терапии. Поздние токсические реакции у пациентов в исследуемых группах оценивали через 3 мес после окончания радиотерапии и в течение всего дальнейшего срока наблюдения: в 1-й год – 1 раз в 3 мес, далее – 1 раз в 6 мес в течение последующих 2 лет и далее – 1 раз в год.

Частота развития поздних генитоуринарных токсических реакций в группах исследования представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что более чем у половины пациентов (61,1 %), получивших лечение в объеме сочетанной лучевой терапии, не зарегистрированы отдаленные

Таблица 2. Поздние генитоуринарные токсические реакции после сочетанной лучевой терапии в группах исследования, n (%)

Table 2. Late genitourinary toxic reactions after combined radiation therapy in study groups, n (%)

Степень токсичности Toxicity degree	1-я группа (n = 83) Group 1 (n = 83),	2-я группа (n = 46) Group 2 (n = 46)	3-я группа (n = 147) Group 3 (n = 147)	4-я группа (n = 74) Group 4 (n = 74)	Всего Total
Нет No	60 (72,3)	31 (67,4)	95 (64,6)	28 (37,8)	214 (61,1)
I степень Grade I	16 (19,3)	10 (21,7)	31 (21,1)	25 (33,8)	82 (23,4)
II степень Grade II	7 (8,4)	5 (10,9)	18 (12,2)	12 (16,2)	42 (12,0)
III степень Grade III	—	—	3 (2,0)	5 (6,8)	8 (2,3)
IV степень Grade IV	—	—	—	4 (5,4)	4 (1,1)

гениитоуринарные токсические реакции. Такие реакции I и II степени отмечены у 23,4 и 12,0 % больных соответственно. Тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие III и IV степени согласно классификации RTOG/EORTC, зафиксированы у 2,3 и 1,1 % пациентов соответственно. При этом надо отметить, что наибольшее количество тяжелых токсических реакций (III–IV степени) наблюдалось у пациентов 4-й группы ($n = 9$).

Получена достоверная разница в числе пациентов с отсутствием гениитоуринарных токсических реакций. Так, в 4-й группе было наименьшее число пациентов (37,8 %), которые не отмечали каких-либо отсроченных токсических реакций в различные сроки наблюдения, что достоверно меньше, чем в 1, 2 и 3-й группах (72,3; 67,4 и 64,6 % соответственно) ($p < 0,0001$). Наименьшая токсичность наблюдалась в 1-й группе. Однако надо отметить, что увеличение дозы при HDR-БТ до 12 и 15 Гр (2-я и 3-я группы) не привело к значимому увеличению частоты отсроченных гениитоуринарных токсических реакций. Всего у 3 (2 %) пациентов 3-й группы наблюдались гениитоуринарные токсические реакции III степени, проявляющиеся развитием макрогематурии и снижением емкости мочевого пузыря (см. табл. 2).

Поздние гастроинтестинальные токсические реакции в группах отмечались реже, чем гениитоуринарные, однако были получены достоверные различия в исследуемых группах (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что в целом сочетанная лучевая терапия в виде комбинации брахитерапии и ДЛТ имеет низкую гастроинтестинальную токсичность. Тяжелая отсроченная гастроинтестинальная токсичность в общей когорте пациентов (III и IV степени) наблюдалась менее чем в 1 % случаев. Почти 80 % больных не отмечали гастроинтестинальной токсичности. Тем не менее в 4-й группе зарегистрировано наибольшее количество

отсроченных гастроинтестинальных токсических реакций. Именно в этой группе были отмечены 3 из 4 случаев тяжелой токсичности со стороны прямой кишки, повлекшей необходимость хирургических вмешательств в виде выведения кишечной стомы. Достоверные различия в группах мы получили только между 1-й и 4-й группами по категории отсутствия гастроинтестинальной токсичности (85,5 и 67,6 % соответственно) ($p < 0,05$). Также необходимо отметить тот факт, что увеличение РОД за фракцию при HDR-БТ с 10 до 12 и 15 Гр не привело к увеличению частоты поздней гастроинтестинальной токсичности.

Наиболее значимыми осложнениями со стороны нижних мочевых путей после проведения сочетанной лучевой терапии в нашем исследовании были задержка мочеиспускания (в поздние сроки после окончания радиотерапии), недержание мочи, развитие склероза шейки мочевого пузыря и/или стриктуры уретры.

Частота развития тяжелых осложнений со стороны нижних мочевых путей у пациентов, которым применялась HDR-БТ в качестве boost в комбинации с ДЛТ, показана на рис. 7. Различия в частоте развития осложнений между 1, 2 и 3-й группами носят недостоверный характер. Напротив, в 4-й группе частота развития стриктур уретры, а также стриктур в сочетании со склерозом шейки мочевого пузыря достоверно выше, чем в других группах исследования. При межгрупповом сравнении развития осложнений со стороны нижних мочевых путей мы получили достоверную разницу между 4-й группой и 1, 2 и 3-й группами ($p = 0,017$).

В связи с незначительной частотой развития осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде после сочетанной лучевой терапии корреляционный анализ по выявлению прогностических факторов развития осложнений не проводился.

Таблица 3. Поздние гастроинтестинальные токсические реакции после сочетанной лучевой терапии в группах исследования, n (%)

Table 3. Late gastrointestinal toxic reactions after combined radiation therapy in study groups, n (%)

Степень токсичности Toxicity degree	1-я группа ($n = 83$) Group 1 ($n = 83$)	2-я группа ($n = 46$) Group 2 ($n = 46$)	3-я группа ($n = 147$) Group 3 ($n = 147$)	4-я группа ($n = 74$) Group 4 ($n = 74$)	Всего Total
Нет No	71 (85,5)	38 (82,6)	120 (81,6)	50 (67,6)	279 (79,7)
I степень Grade I	10 (12,0)	5 (10,9)	21 (14,3)	16 (21,6)	52 (14,9)
II степень Grade II	1 (1,2)	3 (6,5)	6 (4,1)	5 (6,8)	15 (4,3)
III степень Grade III	—	—	—	2 (2,7)	2 (0,6)
IV степень Grade IV	1 (1,2)	—	—	1 (1,4)	2 (0,6)

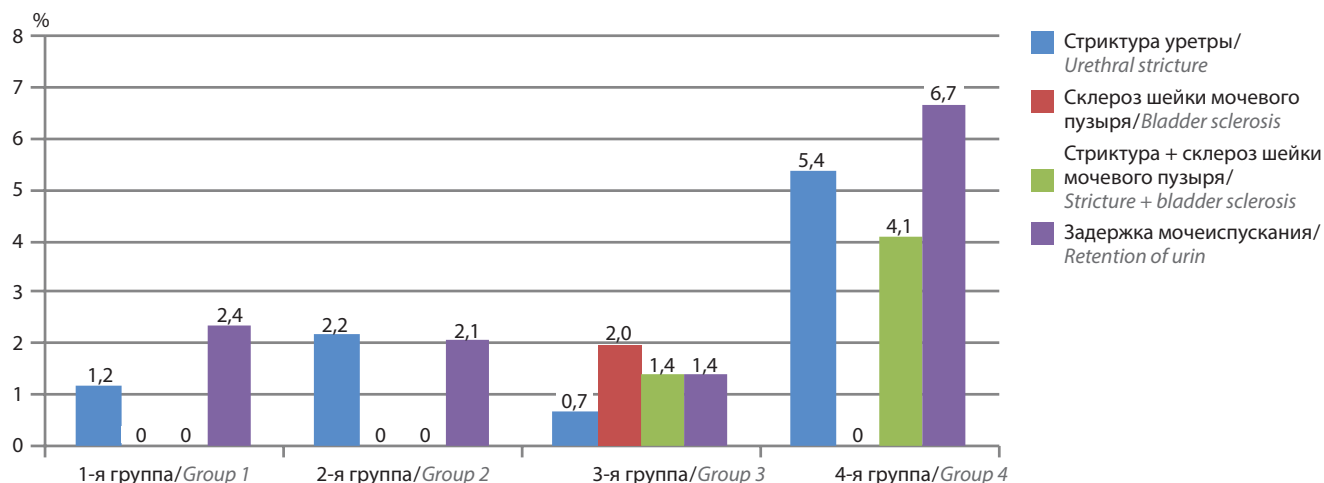


Рис. 7. Частота развития осложнений со стороны нижних мочевых путей в группах (n = 350)
Fig. 7. The incidence of complications from the lower urinary tract in groups (n = 350)

Необходимость установки цистостомы как следствие неэффективной медикаментозной терапии по поводу задержки мочеиспускания в раннем и отдаленном периодах после сочетанной лучевой терапии в группах достоверно не различалась, но ее частота имела слабую линейную зависимость с увеличением дозы при HDR-БТ. Так в 1, 2, 3 и 4-й группах частота установки цистостомы составила 1,2; 2,2; 3,4 и 6,9 % соответственно ($p = 0,252$).

Обсуждение

По данным различных исследований, увеличение дозы при ДЛТ является существенным фактором, влияющим на ПСА-специфическую и общую выживаемость больных РПЖ группы высокого риска [14, 15]. Такая зависимость связана с тем, что большинство опухолей гетерогенны по своей структуре, т.е. часть раковых клеток будет более чувствительна к радиотерапии, а часть более резистентна. Наличие пула более радиорезистентных клеток в опухоли определяет в целом эффективность и конечный результат радиотерапии. При этом, если доза при радиотерапии будет недостаточна для того, чтобы вызвать значительную гибель стволовых клеток опухоли, в конечном итоге количество этих клеток может даже увеличиться в процессе лучевой терапии, при этом клинически опухоль может уменьшаться в размере за счет гибели более чувствительных к радиотерапии раковых клеток. РПЖ также имеет гетерогенную структуру, и раковые клетки имеют определенную тонкую организацию с наличием стволовых клеток, составляющих основу так называемого доминантного очага. В ряде исследований показано, что локальный рецидив РПЖ после ДЛТ до 90 % случаев возникает в области ранее определяющегося

внутрипростатического доминантного очага, что говорит о необходимости не только его поиска, но и эскалации дозы внутри указанной зоны или всего объема предстательной железы [16–18].

Тем не менее низкое соотношение α/β РПЖ говорит о преимуществе гипофракционных форм радиотерапии. При этом в ряде исследований показано преимущество в 5- и 10-летнем биохимическом контроле комбинации брахитерапии и ДЛТ и только ДЛТ [7, 8, 19].

В настоящее время не существует стандартных схем фракционирования при HDR-БТ. Имеются многочисленные исследования, посвященные результатам того или иного вида фракционирования HDR-БТ как в монорежиме, так и в комбинации с ДЛТ. Тем не менее наиболее выгодным как для пациента, так и для медицинского персонала является использование меньшего количества фракций, имеющих сопоставимый биологический эффект и клинический результат относительно токсичности и эффективности лечения.

В нашем исследовании мы использовали 3 варианта РОД за 1 фракцию при HDR-БТ в комбинации с ДЛТ, а также провели сравнительный анализ с технологией LDR-БТ + ДЛТ, вошедшей в большинство протоколов лечения РПЖ высокого риска. При сравнительном анализе технологий лечения выявлено, что проведения HDR-БТ с РОД 10 Гр недостаточно и требуется увеличение дозы до 12–15 Гр за фракцию, что имеет достоверно более высокую эффективность в достижении локального контроля. При этом надо отметить, что значимого увеличения частоты тяжелой токсичности (III–IV степени) со стороны мочеполовой системы, а также со стороны прямой кишки в 1, 2 и 3-й группах не выявлено. Наибольшее число токсических реакций III–IV степени получено в 4-й группе, где применялась LDR-БТ.

Заключение

В настоящее время выбор оптимальной дозы и фракционирования при HDR-БТ в лечении РПЖ высокого риска остается предметом дискуссий и до конца не изучен. При применении однофракционной схемы лечения в комбинации с ДЛТ доза за фракцию при HDR-БТ должна быть не менее 12 Гр. Использование дозы 15 Гр

за фракцию является наиболее привлекательным со стороны достижения локального контроля над опухолью при отсутствии значимого увеличения токсичности лечения. Применение LDR-БТ в комбинации с ДЛТ у пациентов группы высокого риска прогрессирования считается приемлемым, но более токсичным методом лечения по сравнению с HDR-БТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овчинников В.А., Довнар О.С. Эффективность высокодозной брахитерапии при радикальном лечении рака предстательной железы (обзор литературы). Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2013;2(42):18–22. [Ovchinnikov V.A., Dovnar O.S. Efficiency of high-dose-rate brachytherapy in the radical treatment of prostate cancer (literature review). Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University 2013;2(42):18–22. (In Russ.)].
2. Corkum M., Loblaw A., Hasan Y. et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: late toxicity and patient reported outcomes from a randomized phase II clinical trial. Radiother Oncol 2021;156:160–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.12.021.
3. Wilt T.J., Ullman K.E., Linsens E.J. et al. Therapies for clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness review. J Urol 2021;205(4):967–76. DOI: 10.1097/JU.0000000000001578.
4. Moran B.J., Koroulakis A., Decesaris C. et al. Long-term outcomes of a prospective randomized trial of ¹³¹Cs/¹²⁵I permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 2021;20(1):38–43. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.07.005.
5. Kasahara T., Ishizaki F., Kazama A. et al. High-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy combined with long-term androgen deprivation therapy for very high-risk prostate cancer. Int J Urol 2020;27(9):800–6. DOI: 10.1111/iju.14305.
6. Zhang W., Zhou H., Qin M. et al. Efficacy of brachytherapy combined with endocrine therapy and external beam radiotherapy in the treatment of intermediate and high-risk localized prostate cancer. J BUON 2020;25(5):2405–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.044.
7. Chen W.C., Li Y., Lazar A. et al. Stereotactic body radiotherapy and high-dose rate brachytherapy boost in combination with intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer: a single-institution propensity score matched analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;S0360–3016(20)34730–1. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.034.
8. Hsu I.C., Rodgers J.P., Shinohara K. et al. Long-term results of NRG Oncology/ RTOG 0321: a phase II trial of combined high dose rate brachytherapy and external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; S0360–3016(20)34496–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.008.
9. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D. et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. Lancet Oncol 2007;8:475–87. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70143-2.
10. Beckendorf V., Guerif S., Le Prisé E. et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:1056–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
11. Jorgo K., Polgar C., Major T. et al. Acute and late toxicity after moderate hypofractionation with simultaneous integrated boost (SIB) radiation therapy for prostate cancer: a single institution, prospective study. Pathol Oncol Res 2020;26(2):905–12. DOI: 10.1007/s12253-019-00623-2.
12. Schörghofer A., Groher M., Karner J. et al. Risk-adapted moderate hypofractionation of prostate cancer: a prospective analysis of acute toxicity, QOL and outcome in 221 patients. Strahlenther Onkol 2019;195(10):894–901. DOI: 10.1007/s00066-019-01477-y.
13. Arcangeli G., Fowler J., Gomellini S. et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:1013–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.045.
14. Lukka H., Hayter C., Julian J.A. et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23(25):6132–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.153.
15. Yeoh E.E., Botten R.J., Butters J. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(5):1271–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984.
16. Ahmed H.U., Hindley R.G., Dickinson L. et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. Lancet Oncol 2012;13(6):622–32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984.
17. Arrayeh E., Westphalen A.C., Kurhanewicz J. et al. Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(5):787–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.030.
18. Pucar D., Hricak H., Shukla-Dave A. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(1):62–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.065.
19. Hoskin P.J., Rojas A.M., Ostler P.J. et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. Radiother Oncol 2020;154:214–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.047.

Вклад авторов

В.А. Солодкий, Г.А. Паншин: разработка дизайна исследования;
А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста рукописи;
А.Д. Цыбульский: получение данных для анализа, анализ результатов, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.Г. Дзидзария, Р.И. Мирзаханов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy, G.A. Panshin: development of research design;
A.Yu. Pavlov: development of research design, article scientific editing;
A.D. Tsibulskiy: obtaining data for analysis, analyzing of results, statistical analysis of the data, article writing;
A.G. Dzidzariya, R.I. Mirzakhanov: analyzing of results.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Д. Цыбульский / A.D. Tsibulskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>
Г.А. Паншин / G.A. Panshin: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzariya: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
Р.И. Мирзаханов / R.I. Mirzakhanov: <https://orcid.org/0000-0001-9739-4744>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.01.2021. Принята к публикации: 16.04.2021.

Article submitted: 19.01.2021. Accepted for publication: 16.04.2021.

Применение аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов

В.Б. Матвеев¹, Б.Я. Алексеев^{2,3}, Б.Ш. Камолов^{1,4}, А.С. Маркова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»; Россия, 115522 Москва, Старокаширское шоссе, 2, корп. 2

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

Введение. Несмотря на недавнее изменение рекомендаций по лечению метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (РПЖ), подразумевающее стандартное применение агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) в комбинации с химиотерапией или ингибиторами андрогенного сигнала, андроген-депривационная терапия (АДТ) продолжает являться неотъемлемой частью лечения пациентов с распространенным РПЖ. Снижение целевого уровня кастрации до 20 нг/дл предполагает рутинное определение уровня тестостерона наряду с простатическим специфическим антигеном при АДТ. Представляет интерес частота достижения кастрационного уровня тестостерона в условиях рутинной клинической практики.

Цель исследования – определение частоты достижения кастрационного уровня тестостерона (20 нг/дл) и удержания его на целевом уровне через 6 мес терапии у пациентов с гормоночувствительным РПЖ, впервые получивших лечение агонистом ЛГРГ.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. под эгидой Российского общества онкоурологов проведено неинтервенционное проспективное многоцентровое исследование (наблюдательная программа) по оценке эффективности применения агонистов ЛГРГ (бусерелин, гозерелин, лейпрорелин или трипторелин) в рутинной клинической практике российских онкоурологов. В проекте приняли участие 39 онкоурологов и 479 пациентов-мужчин старше 18 лет с диагнозом гормоночувствительного РПЖ, которым впервые назначалась АДТ с применением аналогов ЛГРГ независимо от стадии заболевания и предшествующего лечения. Пациенты получали гормональную терапию аналогом ЛГРГ как минимум в течение 6 мес, посещая врача каждые 3 мес (визит 1, визит 2 – через 3 мес, визит 3 – через 6 мес).

Результаты. Лейпрорелин (3,75 мг; 7,5 мг; 22,5 мг; 45 мг) получили 225 (47,0 %), гозерелин (3,6 мг; 10,8 мг) – 132 (27,5 %), бусерелин (3,75 мг) – 67 (14,0 %), трипторелин (3,75 мг; 11,25 мг) – 55 (11,5 %) пациентов. Из 479 пациентов комбинированное лечение в сочетании с бикалутамидом получили 186 (38,8 %), с флутамидом – 12 (2,5 %), с золедроновой кислотой – 54 (11,3 %), с деносумабом – 11 (2,3 %) больных. Из 146 пациентов с метастатическим РПЖ комбинацию АДТ с доцетакселом получили 30 (20,6 %), с абиратероном – 8 (5,5 %), с энзалутамидом – 2 (1,4 %) больных. Через 6 мес терапии средний уровень простатического специфического антигена снизился на 94,2 % (с исходного уровня 118,12 до 6,87 нг/мл). Средний уровень тестостерона составил 19,0 (0,029–100) нг/дл. Среди 430 пациентов уровень тестостерона <20 нг/дл достигнут у 257 (59,8 %), 20–50 нг/дл – у 158 (36,7 %), >50 нг/дл – у 15 (3,5 %) больных. Количество нежелательных явлений терапии было низким, преимущественно регистрировались нежелательные явления легкой степени.

Заключение. Анализ полученных данных показал, что не у всех пациентов уровень тестостерона достигает целевого показателя <20 нг/дл, что подтверждает необходимость рутинного мониторинга уровня тестостерона в процессе терапии для осуществления своевременной ее коррекции. Обращает внимание частое использование на практике АДТ в режиме максимальной андрогенной блокады. При метастатическом РПЖ стандарты комбинированного лечения с использованием доцетаксела и ингибиторов андрогенного сигнала применяются ограниченно.

Ключевые слова: рак предстательной железы, андроген-депривационная терапия, гормональная терапия, агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, рутинная клиническая практика, неинтервенционное исследование

Для цитирования: Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Камолов Б.Ш., Маркова А.С. Применение аналогов лутеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Онкоурология 2021;17(2):83–92. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-83-92.

Luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer patients: routine clinical practice of Russian cancer urologists

V.B. Matveev¹, B.Ya. Alekseev^{2,3}, B.Sh. Kamolov^{1,4}, A.S. Markova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴Fund for Support of Anti-Cancer Organizations "Together Against Cancer"; Build. 2, 2 Starokashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anna Sergeevna Markova mark-an1@ya.ru

Background. Despite the recent amendments to the guidelines for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (PCa) implying standard use of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in combination with chemotherapy or androgen inhibitors, androgen deprivation therapy (ADT) remains an essential component of treatment for advanced PCa. Testosterone target castration level of 20 ng/dL implies routine measurement of testosterone levels along with prostate-specific antigen (PSA) levels during ADT. It is particularly interesting to evaluate the frequency of achieving castration testosterone level in routine clinical practice.

Objective: to assess the frequency of achieving castration testosterone level (20 ng/dL) and maintaining it after 6 months of therapy in patients with hormone-sensitive PCa receiving an LHRH agonist for the first time.

Materials and methods. In 2019–2020, Russian Society of Cancer Urologists conducted a non-interventional prospective multicenter study (observational program) aimed to evaluate the efficacy of LHRH agonist (including buserelin, goserelin, leuporelin or triptorelin) in routine clinical practice in Russia. This study involved 39 cancer urologists and 479 patients aged 18 years and older diagnosed with hormone-sensitive PCa, who started their ADT with LHRH agonists for the first time regardless of the disease stage and previous treatment. Patients received hormone therapy with an LHRH agonist for at least 6 months, visiting their doctor every 3 months (visit 1; visit 2: after 3 months; visit 3: after 6 months).

Results. Patients received one of the following drugs: leuporelin (3.75 mg; 7.5 mg; 22.5 mg; 45 mg; $n = 225$; 47.0 %), goserelin (3.6 mg; 10.8 mg; $n = 132$; 27.5 %), buserelin (3.75 mg; $n = 67$; 14.0 %), and triptorelin (3.75 mg; 11.25 mg; $n = 55$; 11.5 %). Of 479 patients, 186 (38.8 %) received combination treatment with bicalutamide, 12 (2.5 %) with flutamide, 54 (11.3 %) with zoledronic acid, and 11 (2.3 %) with denosumab. Among 146 patients with metastatic PCa, a combination of ADT plus docetaxel was administered to 30 participants (20.6 %), ADT plus abiraterone to 8 participants (5.5 %), and ADT plus enzalutamide to 2 participants (1.4 %). After 6 months of therapy, mean PSA level decreased by 94.2 % (from baseline 118.12 ng/mL to 6.87 ng/mL). Mean testosterone level was 19.0 ng/dL (range: 0.029–100 ng/dL). Among 430 patients, the targeted testosterone level <20 ng/dL was achieved in 257 individuals (59.8 %); the level of 20–50 ng/dL was achieved in 158 individuals (36.7 %); and fifteen patients (3.5 %) had their testosterone level >50 ng/dL. The incidence of adverse events was low; most of them were mild.

Conclusion. Our findings suggest that not all patients achieve targeted testosterone level of <20 ng/dL, which corroborates the need for routine monitoring of testosterone levels during therapy to ensure its timely correction. We observed frequent administration of ADT with maximum androgen blockade. In patients with metastatic PCa, the use of standards for combination treatment with docetaxel and androgen inhibitors is limited.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, hormone therapy, luteinizing hormone-releasing hormone agonists, routine clinical practice, non-interventional study

For citation: Matveev V.B., Alekseev B.Ya., Kamolov B.Sh., Markova A.S. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer patients: routine clinical practice of Russian cancer urologists. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):83–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-83-92.

Введение

В России в структуре онкологической заболеваемости мужчин по состоянию на 2018 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место (42 518 новых случаев). Стандартизованный показатель заболеваемости в 2018 г. составил 41,45 случая на 100 тыс. мужского населения, среднегодовой прирост заболеваемости — 4,39 %.

При этом за период с 2008 по 2018 г. прирост заболеваемости РПЖ составил 57,88 %, что выводит данную опухоль на 1-е место по темпам прироста среди всех злокачественных опухолей у мужчин. У значительной части впервые выявленных больных РПЖ диагностируют местно-распространенную (21,5 %) и генерализованную (18,9 %) формы процесса, которые в совокупности

в среднем по России в 2018 г. составили 41,5 % всех больных с впервые установленным диагнозом РПЖ. В структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин РПЖ занимает 3-е место (8,2 %). За период с 2008 по 2018 г. прирост смертности составил 9,34 %, что выводит данную локализацию на 1-е место по темпам прироста смертности у мужчин среди всех злокачественных опухолей [1, 2].

Еще Ч. Хаггинсом около 80 лет назад было показано, что РПЖ является гормонозависимой опухолью. Для подавления уровня тестостерона, необходимого для роста опухоли, используют гормональную лекарственную терапию или хирургическую кастрацию. Андрогенная депривация долгое время была основным видом лечения распространенного РПЖ. В последние годы стандарты лечения изменились в сторону комбинированной терапии, но андроген-депривационная терапия (АДТ) остается неотъемлемой частью и основой лечения при распространенном РПЖ. Согласно зарубежным и национальным рекомендациям при метастатическом гормоночувствительном РПЖ показано проведение АДТ либо в сочетании с химиотерапией доцетакселом, либо с применением ингибиторов андрогенного сигнального пути (абиратерона, апалутамида, энзалутамида). Только при наличии противопоказаний или невозможности проведения лечения комбинацией препаратов по другим причинам можно ограничиться кастрацией. Реже гормональную терапию используют у пациентов с более ранними стадиями заболевания, а также при развитии биохимического рецидива опухоли после перенесенной радикальной простатэктомии или лучевой терапии [3, 4].

Андрогенная депривация в настоящее время достигается преимущественно за счет использования депо-форм агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), таких как бусерелин, гозерелин, лейпрорелин или трипторелин. При стимуляции данными синтетическими аналогами ЛГРГ рецепторов гипофиза первоначально происходит выработка лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В свою очередь, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны стимулируют выработку тестостерона в яичках, что приводит к первоначальному временному увеличению уровня тестостерона в плазме крови (так называемый феномен «вспышки»). Однако при длительном использовании агонистов ЛГРГ наступают истощение ЛГРГ-рецепторов гипофиза и снижение выработки лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В конечном итоге происходит подавление уровня тестостерона, и большинство пациентов достигают кастрационного уровня в течение 2–4 нед после начала лечения [4–7].

Первоначально лечение агонистами ЛГРГ требовало ежедневных подкожных инъекций препаратов. В дальнейшем появились депо-формы препаратов с возможностью инъекции 1 раз в 1, 2, 3, 4, 6 и 12 мес [8–10]. Эффективность аналогов ЛГРГ необходимо оценивать

посредством измерения уровня тестостерона в сыворотке крови. До недавнего времени кастрационным считали уровень тестостерона <50 нг/дл, или $<0,5$ нг/мл, или $<1,7$ нмоль/л. Это значение было установлено более 40 лет назад при использовании менее чувствительных тестовых систем для определения уровня тестостерона. По данным современных методов лабораторной диагностики показано, что средний уровень тестостерона в сыворотке крови после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [3]. Ориентация на результаты, достигаемые после двусторонней орхиэктомии, как на эталон для определения эффективности фармакологических препаратов, привела к пересмотру самого определения кастрации. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2021) кастрационный уровень тестостерона должен быть <20 нг/дл, или $<0,2$ нг/мл, или $<0,7$ нмоль/л [3].

Несмотря на то что больным РПЖ рекомендуется регулярно сдавать анализ крови на уровни ПСА и тестостерона, на практике только треть пациентов контролируют уровень тестостерона [3]. Определение уровня тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих АДТ, должно быть неотъемлемой частью рутинной клинической практики. Проведение анализа уровня тестостерона через 3–6 мес лечения может позволить убедиться в достижении его кастрационного уровня. В противном случае стоит рекомендовать переход на другой агонист или антагонист ЛГРГ либо выполнение хирургической кастрации. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2021) определение уровня тестостерона в сыворотке крови входит в обязательный алгоритм обследования больных метастатическим РПЖ, получающих кастрационную терапию, наряду с другими методами (уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование, уровень щелочной фосфатазы и другие лабораторные показатели), особенно в течение 1 года лечения, несмотря на видимый положительный ответ на терапию (степень рекомендации — А) [3].

В рутинной клинической практике переход к новым стандартам происходит постепенно. Особенности рутинного применения АДТ вызывают интерес, в том числе ввиду утверждения новых стандартов комбинированной гормональной терапии при метастатическом гормоночувствительном РПЖ, а также из-за снижения целевого кастрационного уровня тестостерона. Представление о реальной ситуации в повседневной клинической работе позволяют получить обсервационные (наблюдательные) исследования. Несмотря на длительное и успешное применение различных депо-форм агонистов ЛГРГ в нашей стране, неинтервенционные исследования, включавшие бы различные агонисты ЛГРГ, не проводились.

Цель исследования — определение частоты достижения кастрационного уровня тестостерона (20 нг/дл) и удержания его на целевом уровне через 6 мес терапии

у пациентов с гормоночувствительным РПЖ, впервые получивших лечение агонистом ЛГРГ.

Материалы и методы

В 2019–2020 гг. под эгидой Российского общества онкоурологов проведена многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности применения агонистов ЛГРГ в рутинной клинической практике российских онкоурологов. В проекте приняли участие 39 онкоурологов и 479 пациентов старше 18 лет с диагнозом гормоночувствительного РПЖ, которым впервые назначалась АДТ с применением аналогов ЛГРГ независимо от стадии заболевания и предшествующего лечения.

Критериями исключения являлись проводимое ранее лечение с использованием аналогов ЛГРГ и отсутствие необходимости терапии аналогом ЛГРГ в течение 6 мес.

Оценивались исходные характеристики и анамнез заболевания пациентов, динамика уровня ПСА, нежелательные явления, изменение симптомов заболевания и соматического статуса пациента во время терапии.

Решение врача о назначении гормональной терапии аналогом ЛГРГ предшествовало включению пациента в данную наблюдательную программу. Пациенты получали гормональную терапию аналогом ЛГРГ

как минимум в течение 6 мес, посещая врача каждые 3 мес. Данные, полученные о пациенте на 3 визитах (визит 1, визит 2 (через 3 мес), визит 3 (через 6 мес)) в рамках принятой клинической практики лечебно-профилактического учреждения, вносили в индивидуальную регистрационную карту по мере их поступления и включали информацию о заболевании пациента, выбранной терапии и показаниях к ее назначению, результатах последующего контроля проводимой терапии и нежелательных явлениях.

Результаты

Через 6 мес лечения визит 3 из 479 пациентов завершили 436 больных, которым были определены оба целевых показателя — ПСА и тестостерон. Средний возраст пациентов составил 69,4 (45–90) года. Биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза выполняли всем 479 больным, кроме 1 пациента с распространенной формой заболевания, которому диагноз был установлен клинически. Средний уровень ПСА в сыворотке крови до начала лечения составил 118,12 нг/мл, средний уровень тестостерона — 454,7 нг/дл. Исходный уровень тестостерона до начала лечения определяли у 330 (68,9 %) из 479 включенных в исследование пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование ($n = 479$)

Table 1. Main characteristics of the patients included in the study ($n = 479$)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	69,4 (45–90) 70 (65–74)
Длительность заболевания, мес: Disease duration, months: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	8,21 (0–167) 0 (0–2)
Исходный уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Baseline prostate-specific antigen level, ng/mL: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	118,12 (0,01–6000) 23,1 (9,02–59,9)
Исходный уровень тестостерона ($n = 330$), нг/дл: Baseline testosterone level ($n = 330$), ng/dL: среднее (min–max) mean (min–max) медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	454,7 (44–1860) 425,8 (270,9–573,4)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Биопсия предстательной железы, <i>n</i> (%): Prostate biopsy, <i>n</i> (%):	
да yes	478 (99,8)
нет no	1 (0,2)
TNM-классификация TNM staging	
Категория Т, <i>n</i> (%): T stage, <i>n</i> (%):	
T1	24 (5,01)
T2	182 (38,00)
T3	212 (44,26)
T4	57 (11,90)
Tx	4 (0,83)
Категория N, <i>n</i> (%): N stage, <i>n</i> (%):	
N0	304 (63,47)
N1	92 (19,20)
Nx	83 (17,33)
Категория M, <i>n</i> (%): M stage, <i>n</i> (%):	
M0	330 (68,90)
M1	139 (29,02)
Mx	10 (2,08)

Среди 479 пациентов локализованный РПЖ диагностирован у 161 (33,6 %) пациента, местно-распространенный характер опухолевого процесса (стадия T3–4N0–1M0) выявлен у 162 (33,8 %) пациентов. Поражение лимфатических узлов имело место в 19,2 % случаев. Отдаленные метастазы подтверждены у 146 (30,5 %) из 479 пациентов. Преобладали метастазы в кости скелета (136 (93,2 %) из 146). Среди 139 пациентов поражение нерегионарных лимфатических узлов выявлено у 35 (25,2 %), висцеральные метастазы — у 4 (2,9 %) больных.

Преимущественно определялись опухоли предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 7 — у 143 (29,9 %) из 479 пациентов. Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 выявлена у 201 (42,0 %) из 479 пациентов.

Преобладали пациенты со статусом ECOG 1 (54,9 %). Статус ECOG 2+ зарегистрирован только у 35 (7,3 %) из 479 пациентов и был преимущественно обусловлен распространенным метастатическим процессом с наличием симптомов заболевания либо реже сопутствующей патологией. Среди 479 пациентов симптомы заболевания

присутствовали у 354 (73,9 %) больных. Наиболее часто пациентов беспокоили дизурические явления, которые наблюдались у 318 (66,4 %) больных. На слабость жаловались 192 (40,1 %) пациента. Болевой синдром отмечался в 26,3 % (126/479) случаев. Средний балл выраженности болевого синдрома из расчета по 10-балльной шкале составил 3,4 (1–9).

Основными показаниями для назначения АДТ являлись местно-распространенный РПЖ и метастатический РПЖ. Пациенты, имеющие локализованный РПЖ (161 (33,6 %) из 479), получали АДТ в неoadъювантном и адъювантном режимах, а также в связи с прогрессированием заболевания после локальных видов лечения или с невозможностью проведения иного лечения. Чаще всего АДТ проводили различными депо-формами лейпрорелина (46,9 %). Гозерелин (3,6 мг; 10,8 мг) получали 132 (27,6 %), бусерелин (3,75 мг) — 67 (14,0 %), трипторелин (3,75 мг; 11,25 мг) — 55 (11,5 %) пациентов. Среди всех агонистов ЛГРГ и их депо-форм предпочтение отдавалось 6-месячной депо-форме лейпрорелина 45 мг, которая была назначена

129 (26,9 %) из 479 пациентов. Депо-формы длительного действия использовали чаще, чем депо-формы короткого действия.

Среди 479 пациентов монотерапию аналогами ЛГРГ получили 244 (50,9 %) больных. Комбинированное лечение в сочетании с бикалутамидом — 186 (38,8 %), с флутамидом — 12 (2,5 %), с золедроновой кислотой — 54 (11,3 %), с деносумабом — 11 (2,3 %), с доцетакселом — 30 (6,2 %), с абиратероном — 8 (1,7 %), с энзалутамидом — 2 (0,4 %) больных. Среди 146 пациентов с отдаленными метастазами (первично метастатический РПЖ + случаи прогрессирования после радикального лечения) комбинацию АДТ с доцетакселом получали 30 (20,6 %), с абиратероном — 8 (5,5 %), с энзалутамидом — 2 (1,4 %) больных.

Мониторинг уровней ПСА и тестостерона проводили через 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3) терапии. Через 3 мес терапии средний уровень ПСА составил 15,93 (0–686) нг/мл, среднее снижение уровня ПСА — 86,5 %. Средний уровень тестостерона — 23,8 (0,2–92,2) нг/дл. Среди 423 пациентов уровень тестостерона <20 нг/дл достигнут у 223 (52,7 %), 20–50 нг/дл — у 166 (39,2 %), >50 нг/дл — у 34 (8,1 %) больных. Из 34 (8,1 %) пациентов, имевших через 3 мес лечения уровень тестостерона >50 нг/дл, ни у одного не была констатирована недостаточная эффективность терапии конкретным аналогом ЛГРГ и не выполнена его замена. В некоторых случаях проводили дополнительный контроль уровня тестостерона. К визиту 3 (через 6 мес лечения) у большинства пациентов с повышенным уровнем тестостерона через 3 мес терапии (20 (58,8 %) из 34) показатель снизился до 20–50 нг/дл, у 11 (32,4 %) — <20 нг/дл. Только у 2 из 34 пациентов повышенный уровень тестостерона сохранился к визиту 3, но также не послужил причиной замены препарата.

При обследовании на визите 2 у большинства пациентов статус ECOG не изменился по сравнению с исходным перед началом лечения. Среди 462 пациентов, прошедших обследование на визите 2, у 70 (15,2 %) больных вместо ECOG 1 установлен ECOG 0, у 15 (3,2 %) вместо ECOG 2+ — ECOG 1, у 3 (0,65 %) вместо ECOG 2+ — ECOG 0. У 6 (1,3 %) из 462 пациентов статус ECOG ухудшился по сравнению с исходным, что было обусловлено либо прогрессированием РПЖ, либо сопутствующими заболеваниями.

Уже через 3 мес терапии у 77 (21,8 %) из 354 пациентов с симптомами заболевания на момент включения в исследование констатировано их отсутствие. У 23 (18,3 %) из 126 пациентов с болевым синдромом до начала лечения боль полностью исчезла. К визиту 2 выраженность боли в среднем уменьшилась на 38,2 % (средний балл выраженности болевого синдрома из расчета по 10-балльной шкале составил 2,1 (1–5) по сравнению с исходным показателем 3,4 (1–9) балла). На фоне лечения улучшение мочеиспускания отметили

23 (7,2 %) из 318 пациентов, жаловавшихся на дизурию до начала лечения. Слабость уменьшилась или исчезла у 33 (17,2 %) из 192 пациентов.

Таким образом, через 3 мес после начала АДТ клиническое улучшение с уменьшением/исчезновением симптомов заболевания наряду со снижением уровней ПСА и тестостерона свидетельствует о положительном эффекте лечения. Отсутствие улучшения статуса по шкале ECOG у большинства пациентов (ECOG 1 — у 185 (40,0 %) из 462 пациентов) объясняется наличием сопутствующей патологии, возрастной категорией пациентов и субъективностью выставления оценки специалистом.

На протяжении 6 мес терапии одним аналогом ЛГРГ получали большинство пациентов, кроме 11 больных. Из них у 7 пациентов проведена замена на другой агонист ЛГРГ. В одном из случаев причиной замены бусерелина 3,75 мг на гозерелин 10,8 мг стали недостаточная эффективность (уровень тестостерона 48 нг/дл через 3 мес терапии) и нежелательная реакция на препарат, выражавшаяся в приливах жара и повышенной потливости. В другом случае вместо трипторелина 11,25 мг был введен лейпрорелин 45 мг из-за проживания пациента в отдаленном районе от лечебно-профилактического учреждения. В остальных случаях препарат был заменен по причине фактического отсутствия такого же агониста ЛГРГ на момент очередной явки пациента. Из 4 пациентов, которым терапия не была продолжена, 3 умерли, а 1 пациент прекратил АДТ из-за планируемой радикальной простатэктомии.

В течение 3 мес АДТ нежелательные явления развились у 50 (10,8 %) из 462 пациентов. В большинстве случаев (37 (74,0 %) из 50) регистрировали нежелательные явления легкой степени. Нежелательные явления средней и тяжелой степени определялись в 9 (18,0 %) и 4 (8,0 %) случаях соответственно. Вероятная связь с гормональным лечением отмечена специалистами у 24 пациентов, предъявлявших жалобы на приливы жара, потливость, общую слабость, гинекомастию, артериальную гипертензию.

Визит 3, проведенный по графику через 6 мес АДТ, из 479 пациентов завершили 436 (91,0 %) больных, которым были определены оба целевых показателя — ПСА и тестостерон. Из расчетов были исключены показатели уровня тестостерона >100 нг/дл, выявленные у 6 из 436 пациентов, так как сильно завышенные значения уровня тестостерона на фоне АДТ могут объясняться не истинной неэффективностью лечения, но и другими причинами. Итоговый анализ проводили на популяции из 430 пациентов.

Средний уровень ПСА составил 6,87 (0–950) нг/мл, снижение среднего уровня ПСА через 6 мес терапии — 94,2 %. Средний уровень тестостерона — 19,0 (0,029–100) нг/дл (табл. 2). Среди 430 пациентов уровень тестостерона <20 нг/дл достигнут у 257 (59,8 %),

Таблица 2. Динамика уровней простатического специфического антигена и тестостерона к визиту 3 (через 6 мес андроген-депривационной терапии)
Table 2. Dynamics of prostate-specific antigen and testosterone levels by visit 3 (after 6 months of androgen deprivation therapy)

Показатель Parameter	Визит 1 Visit 1	Визит 3 Visit 3
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл: Prostate-specific antigen level, ng/mL:		
среднее (min–max) mean (min–max)	118,12 (0,01–6000)	6,87 (0–950)
медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	23,1 (9,02–59,9)	0,83 (0,137–2,5)
Уровень тестостерона, нг/дл: Testosterone level, ng/dL:		
среднее (min–max) mean (min–max)	454,7 (44–1860)	19,0 (0,029–100)
медиана (Q25–Q75) median (Q25–Q75)	425,8 (270,89–573,4)	17,4 (5,76–25,9)

20–50 нг/дл – у 158 (36,7 %), >50 нг/дл – у 15 (3,5 %) больных. У 3 пациентов было зафиксировано ПСА-прогрессирование на фоне лечения. Следует отметить, что определение уровня тестостерона в разных лабораториях может оказать некоторое влияние на полученные результаты.

При обследовании на визите 3 у большинства пациентов статус ECOG не изменился по сравнению с исходным перед началом лечения. За 6 мес лечения статус ECOG улучшился у 115 (26,7 %) из 430 пациентов. К визиту 3 среди 430 пациентов улучшение статуса ECOG 1 до ECOG 0 констатировано у 34 (7,9 %), улучшение статуса ECOG 2+ до ECOG 1 – у 4 (0,9 %) больных по сравнению с данными визитов 1 и 2. Симптомы заболевания уменьшились или исчезли у 123 (34,7 %) из 354 пациентов с симптомами заболевания на момент включения в исследование. К визиту 3 меньшее число пациентов испытывали болевые ощущения – 68 вместо 87 пациентов на визите 2. Однако средний балл выраженности болевого синдрома из расчета по 10-балльной шкале не изменился по сравнению с данными визита 2 и составил также 2,1 (1–10). Через 6 мес лечения у 52 (16,4 %) из 318 пациентов, отмечавших дизурию до начала лечения, выявлено улучшение мочеиспускания. Общая слабость уменьшилась или исчезла у 42 (21,9 %) из 192 пациентов.

Не продолжили терапию тем же аналогом ЛГРГ 42 пациента: 16 – по причине перехода на интермиттирующий режим АДТ, 7 – ввиду отсутствия необходимого препарата на момент явки пациента или других организационных причин, 6 – по причине недостаточной эффективности, 6 – в связи с началом радикального лечения, 4 – по причине смерти, 2 пациента более не обращались (ухудшение сопутствующей патологии), 1 пациенту выполнена хирургическая кастрация.

Замена терапии по причине недостижения целевого уровня кастрации проведена только у 1 из 15 пациентов с уровнем тестостерона 50–100 нг/дл через 6 мес АДТ, но имевшего при этом рост уровня ПСА на фоне лечения, а также у 2 пациентов с уровнем тестостерона >100 нг/дл и снижением уровня ПСА. В 3 случаях замена терапии проводилась по причине роста уровня ПСА при наличии кастрационного уровня тестостерона (<20 нг/дл).

В интервале между визитами 2 и 3 нежелательные явления развились у 44 (10,2 %) из 430 пациентов: у 28 (63,6 %) – легкой, у 11 (27,3 %) – средней, у 5 (9,1 %) – тяжелой степени. Вероятная связь с гормональным лечением отмечена специалистами у 23 пациентов, сомнительная связь – у 11, отсутствие связи с АДТ – у 10. Наиболее частыми нежелательными явлениями были приливы (3,7 %) и общая слабость (2,1 %).

Более подробный анализ эффективности АДТ в зависимости от используемого аналога ЛГРГ не приводится в данной статье. Явные различия в снижении уровней ПСА и тестостерона между препаратами не выявлены. Наблюдательный характер исследования и относительно небольшие по размеру и несбалансированные группы сравнения не позволяют проводить сравнительный анализ каждого препарата в отдельности.

Обсуждение

Результаты проведенной наблюдательной программы показывают не только уже известную сопоставимую эффективность аналогов ЛГРГ, но и реальную картину того, как именно проводится АДТ в рутинной клинической практике. Так, специалисты отдают предпочтение применению депо-форм аналогов ЛГРГ на 3 и 6 мес по сравнению с одомесечными формами выпуска, что является более удобным для врача и пациента

и подтверждается результатами других исследований [11–13]. По-прежнему в рутинной практике активно используется максимальная андрогенная блокада, в то время как комбинация аналогов ЛГРГ с бикалутамидом или флутамидом уже более 5 лет не рекомендована для постоянного применения зарубежными и российскими стандартами лечения РПЖ [3, 14, 15]. Напротив, современные стандарты лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ на практике практически не реализованы. Даже имея в виду 2019–2020 гг. проведения этого исследования и доступность на практике не всех препаратов, фигурирующих в стандартах для применения в комбинации с АДТ, являются низкими показатели комбинированного применения АДТ с доцетакселом (20,6 %), абиратероном (5,5 %), энзалутамидом (1,4 %). В ряде случаев на запрос о причинах проведения монотерапии аналогом ЛГРГ по поводу метастатического РПЖ поступал ответ об отсутствии показаний к проведению комбинированного лечения. Напомним, что комбинированное лечение является стандартом. Только наличие противопоказаний позволяет проводить монотерапию аналогом ЛГРГ.

Закономерно основные показания для назначения АДТ – местно-распространенный РПЖ и метастатический РПЖ. Подтверждено, что терапия аналогами ЛГРГ ассоциирована с уменьшением симптомов заболевания, улучшением общего состояния пациентов и качества их жизни. Улучшение может отмечаться пациентами как сразу после начала терапии, так и через некоторое время. В рамках данной программы через 6 мес АДТ выявлено дополнительное уменьшение симптомов заболевания, статуса ECOG по сравнению с достигнутыми результатами через 3 мес гормональной терапии.

Известной проблемой рутинной клинической практики является пренебрежение специалистами контролем уровня тестостерона в процессе лечения. Контроль уровня тестостерона позволяет выявить случаи неадекватного ответа на АДТ. У пациентов с ростом уровня ПСА и/или наличием симптомов прогрессирования заболевания определение уровня тестостерона строго необходимо для подтверждения развития кастрационной резистентности. Веские доказательства влияния глубины кастрации на прогноз заболевания представлены в исследовании L. Klotz и соавт. (2015). Было показано, что надир тестостерона <20 нг/дл, достигнутый в течение первого года терапии, ассоциирован с увеличением длительности ответа на АДТ и раковоспецифической выживаемости по сравнению с более высокими показателями надир тестостерона. Так, пациенты с надиром тестостерона >50 нг/дл характеризуются более высоким риском смерти от РПЖ (отношение рисков 2,93; 95 % доверительный интервал 0,7–12,3) по сравнению с таковым при надире тестостерона 20–50 нг/дл (отношение рисков 2,08; 95 % доверительный интервал 1,28–3,38) и $<0,7$ нмоль/л (20 нг/дл) (отношение рисков 1). Авторы подчеркивают, что достижение уровня тестостерона

<20 нг/дл в течение первого года АДТ должно быть основной целью лечения [16].

Ориентация на уровень ПСА как на маркер эффективности терапии является недостаточной и в корне неверной. Однако на практике рост уровня ПСА чаще становится причиной замены агониста ЛГРГ, чем повышенный уровень тестостерона. В настоящем исследовании частота определения исходного уровня тестостерона достаточна высокая (68,9 %), но определение уровня тестостерона в начале терапии входило в протокол обследования пациента, хотя не было строго обязательным. После начала лечения определение уровня тестостерона было облигатным условием. Анализ полученных данных показал, что диапазон тестостерона 20–50 нг/дл воспринимается большинством специалистов как допустимый при условии, что уровень ПСА снижается. Только сильно повышенный уровень тестостерона (>100 нг/дл) становится причиной для замены терапии, несмотря на снижение уровня ПСА. Данный подход противоречит принятым стандартам кастрационного уровня тестостерона и исключает возможность получения максимального эффекта от АДТ.

В большинстве случаев показатели ПСА и тестостерона, полученные при обследовании через 3 мес терапии аналогом ЛГРГ, демонстрируют выраженное снижение, сопоставимое с результатами через 6 мес терапии. В случае регистрации уровня тестостерона >50 нг/дл через 3 мес терапии повторный уровень тестостерона через 6 мес только в 32,4 % случаев оказывается в рамках целевого (<20 нг/дл). Таким образом, недостижение кастрации (<20 нг/дл) при первом контроле уровня тестостерона в процессе терапии только у трети пациентов свидетельствует о регистрации «вспышки» тестостерона, а в остальных случаях является признаком недостаточной эффективности терапии, требующей замены препарата. В связи с этим при однократной регистрации уровня тестостерона >20 нг/дл после начала лечения представляется целесообразным выполнение повторного анализа на уровень тестостерона в той же лаборатории в более ранние сроки для своевременной замены терапии.

Заключение

Результаты исследования подтверждают необходимость мониторинга в процессе лечения агонистами ЛГРГ не только уровня ПСА, но и уровня тестостерона, так как последний часто находится в «серой» зоне 20–50 нг/дл. Обращает внимание частое использование АДТ в режиме максимальной андрогенной блокады. При метастатическом РПЖ стандарты комбинированного лечения с использованием доцетаксела и ингибиторов андрогенного сигнала применяются ограниченно. Выявленные тенденции в особенностях применения АДТ говорят о важности следования принятым национальным стандартам оказания медицинской помощи при РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2021. P. 212.
4. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77. DOI: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009
5. Rick F.G., Schally A.V. Bench-to-bedside development of agonists and antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone for treatment of advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(6):270–4. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.006.
6. Schally A.V., Block N.L., Rick F.G. Discovery of LHRH and development of LHRH analogs for prostate cancer treatment. *Prostate* 2017;77(9):1036–54. DOI: 10.1002/pros.23360.
7. Liu S.V., Liu S., Pinski J. Luteinizing hormone-releasing hormone receptor targeted agents for prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(6):769–78. DOI: 10.1517/13543784.2011.574611.
8. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):447–57. DOI: 10.1517/14656566.5.2.447.
9. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La–2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1199–203. DOI: 10.1097/01.ju.0000023895.95963.1b.
10. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J. et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):1021–4. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00793-7.
11. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депозитной Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов. *Онкоурология* 2017;13(2):79–86. [Matveev V.B., Markova A.S. Final results of the prospective multicenter observational program RU-EGD-NI-001 for evaluation of efficacy and tolerability of the 6-month depot Eligard 45 mg in patients with advanced prostate carcinoma in routine clinical practice of uro-oncologists in the Russian Federation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):79–86. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-79-86.
12. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011;11:15. DOI: 10.1186/1471-2490-11-15.
13. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol* 2015;67(1):177–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.055.
14. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, 2020. [Prostate cancer. Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, 2020. (In Russ.)].
15. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. [Prostate cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russia, 2021. (In Russ.)].
16. Klotz L., O’Callaghan C., Ding K. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1151–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: главный исследователь, анализ полученных результатов;
Б.Я. Алексеев, Б.Ш. Камолов: разработка проекта исследования, анализ полученных результатов;
А.С. Маркова: мониторинг хода проведения исследования, обработка полученных данных, написание текста рукописи.

Authors’ contributions

V.B. Matveev: principal investigator, analysis of the obtained data;
B.Ya. Alekseev, B.Sh. Kamolov: development of a research project, analysis of the obtained data;
A.S. Markova: monitoring the progress of the research, processing the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
Б.Ш. Камолов / B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>
А.С. Маркова / A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.05.2021. Принята к публикации: 24.06.2021.
Article submitted: 18.05.2021. Accepted for publication: 24.06.2021.

Профилактика развития лимфатических осложнений: сравнение клипс и электрохирургических инструментов при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией

С.В. Котов, А.О. Простомолотов, А.А. Неменов, А.А. Клименко, И.С. Павлов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Артём Олегович Простомолотов artem.prostomolotov@mail.ru

Введение. Рак мочевого пузыря является актуальной проблемой в онкоурологии. Основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря – радикальная цистэктомия (РЦЭ). Выполнение РЦЭ с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) может быть связано с повышенным риском развития лимфатических осложнений, таких как лимфедема, длительная лимфорея и формирование лимфатических кист.

Цель исследования – сравнить эффективность клипс и электрохирургических инструментов в профилактике развития лимфатических осложнений при РЦЭ с ТЛАЭ.

Материалы и методы. С января 2016 г. по октябрь 2020 г. включительно в университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова было выполнено 60 РЦЭ с ТЛАЭ. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 30$) – пациенты, которым выполняли лигирование лимфатических сосудов с помощью титановых/полимерных клипс; 2-я ($n = 30$) – пациенты, у которых при лигировании использовались электрохирургические инструменты. Все операции были выполнены одним хирургом. В исследовании использовали однофакторный и многофакторный анализы.

Результаты. Лимфогенные осложнения зарегистрированы у 29 (48,3 %) из 60 пациентов. Из них у 7 (11,7 %) пациентов развились симптоматические лимфатические кисты, у 3 (5,0 %) – асимптоматические лимфатические кисты, длительная лимфорея присутствовала у 17 (28,3 %) пациентов, лимфедема нижних конечностей или половых органов – у 2 (3,3 %). Частота развития лимфатических осложнений в 1-й группе составила 66,7 % ($n = 20$), во 2-й – 30,0 % ($n = 9$) ($p = 0,004$). При многофакторном анализе статистическая значимость составила $p = 0,014$, высокое отношение шансов (6,83; 95 % доверительный интервал 1,48–31,49) наблюдалось при лигировании лимфатических сосудов клипсами, в то время как низкое отношение шансов (0,14; 95 % доверительный интервал 0,03–0,67) обнаружено при использовании электрохирургических инструментов.

Заключение. Использование ультразвукового или биполярного электрохирургического инструмента может быть эффективным методом профилактики развития лимфатических осложнений при РЦЭ с ТЛАЭ.

Ключевые слова: лимфатическая киста, лимфорея, радикальная цистэктомия, тазовая лимфодиссекция, клипсы, электрохирургические инструменты, фактор риска

Для цитирования: Котов С.В., Простомолотов А.О., Неменов А.А. и др. Профилактика развития лимфатических осложнений: сравнение клипс и электрохирургических инструментов при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией. Онкоурология 2021;17(2):93–102. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-93-102.

Comparison of clips and electrosurgical instruments in sealing of lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy

S.V. Kotov, A.O. Prostomolotov, A.A. Nemenov, A.A. Klimenko, I.S. Pavlov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;
N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia

Contacts: Artyom Olegovich Prostomolotov artem.prostomolotov@mail.ru

Background. Bladder cancer is very common and real problem in oncurology. The main treatment for muscle invasive bladder cancer is radical cystectomy (RC). RC with pelvic lymph node dissection (PLND) may be associated with an increased risk of developing lymphatic complications such as lymphedema, prolonged lymphorrhea, and the formation of lymphocele.

Objective: to compare the efficiency of clips and surgical instruments for preventing the development of lymphatic complications during PLND at the time of RC.

Materials and methods. From January 2016 to October 2020 at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University on the basis of N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 were performed 60 RC with PLND. All patients were divided into two groups. The 1st group included patients who underwent the sealing of lymphatic vessels using titanium/polymer clips ($n = 30$). In the 2nd group the sealing was performed using ultrasonic/bipolar instruments ($n = 30$). All operations were performed by one surgeon. The study used univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results. The overall percentage of lymphatic complications was 29 (48.3 %) out of 60 patients. Out of them 7 (11.7 %) patients developed symptomatic lymphocele, and 3 (5.0 %) developed asymptomatic lymphocele, prolonged lymphorrhea was observed in 17 (28.3 %) patients, lymphedema of the lower extremities or genitals in 2 (3.3 %). The percentage of lymphatic complications in the 1st group was 66.7 % ($n = 20$), and in the 2nd group – 30.0 % ($n = 9$) ($p = 0.004$). In multivariate analysis the statistical significance was ($p = 0.014$), a high odds ratio (6.83; 95 % confidence interval 1.48–31.49) was observed with sealing of lymphatic vessels with clips, while a low odds ratio (0.14; 95 % confidence interval 0.03–0.67) was found with electrosurgical instruments.

Conclusion. The use of ultrasonic or bipolar electrosurgical instruments can be an effective method for preventing the development of lymphatic complications during PLND at the time of RC.

Key words: lymphatic cyst, lymphorrhea, radical cystectomy, pelvic lymph node dissection, clips, electrosurgical instruments, risk factor

For citation: Kotov S.V., Prostomolotov A.O., Nemenov A.A. et al. Comparison of clips and electrosurgical instruments in sealing of lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):93–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-93-102.

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) в сочетании с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) является стандартом лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. ТЛАЭ имеет ключевую роль в стадировании онкологического процесса и предоставляет важную прогностическую информацию. По данным мировой литературы, 20–25 % пациентов имеют метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) при раке мочевого пузыря, что считается неблагоприятным прогностическим фактором для онкологических результатов [1, 2]. Таким образом, на основании обнаружения метастазов в ЛУ после ТЛАЭ в дальнейшем решается вопрос о необходимости назначения адъювантной химиотерапии.

При выполнении РЦЭ с ТЛАЭ существует риск повреждения сосудов брюшной полости и малого таза, связанный непосредственно с хирургическим вмешательством. Среди вторичных послеоперационных осложнений чаще всего встречаются образование лимфатических кист (ЛК), тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, ранняя спаечная кишечная непроходимость, а также несостоятельность межкишечного анастомоза/абдоминальный сепсис.

Наиболее частыми послеоперационными осложнениями ТЛАЭ являются длительная лимфоррея, формирование лимфоцеле, а также развитие лимфедемы

нижних конечностей и половых органов. Не все лимфатические осложнения нуждаются в дальнейшем хирургическом лечении, и большинство из них могут вестись консервативно.

В настоящее время до конца не определены факторы риска и не существует надежных методов профилактики развития лимфатических осложнений при операциях на органах малого таза. В литературе описано множество способов профилактики, однако неизвестно, приводят ли они к значительному снижению послеоперационных лимфатических осложнений.

Цель проспективного исследования — сравнение эффективности клипс и электрохирургических инструментов в профилактике развития лимфатических осложнений при РЦЭ с ТЛАЭ, а также анализ и поиск статистической значимости предикторов этих осложнений.

Материалы и методы

С января 2016 г. по октябрь 2020 г. включительно в университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова было выполнено 60 РЦЭ с ТЛАЭ. Все операции были выполнены одним хирургом. Данные пациентов представлены в табл. 1.

Мы провели анализ частоты развития лимфатических осложнений после РЦЭ с ТЛАЭ. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты, которым выполняли лигирование

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов (n = 60)

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients (n = 60)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	55 (91,7) 5 (8,3)
Средний возраст (± стандартное отклонение), лет Mean age (± standard deviation), years	66,5 (8,6)
Средний индекс массы тела (± стандартное отклонение), кг/м ² Mean body mass index (± standard deviation), kg/m ²	26,6 (4,0)
Анестезиологический риск по классификации ASA, n (%): Anesthesiologic risk per the ASA classification, n (%): III IV	59 (98,3) 1 (1,7)
Стадия первичной опухоли (pT), n (%): Primary tumor stage (pT), n (%): pTis pT1 pT2 pT3 pT4	1 (1,7) 14 (23,3) 31 (51,7) 9 (15,0) 5 (8,3)
Метастатическое поражение лимфатических узлов (pN), n (%): Lymph node status (pN), n (%): отсутствует negative присутствует positive	47 (78,3) 13 (21,7)
Степень злокачественности опухоли (pG), n (%): Tumor grade (pG), n (%): low grade high grade лечебный патоморфоз therapeutic pathomorphosis	6 (10) 42 (70) 12 (20)
Неoadъювантная химиотерапия, n (%): Neoadjuvant chemotherapy, n (%): да yes нет no	24 (40) 36 (60)
Среднее время операции (Q ₁ –Q ₃), мин Mean operation time (Q ₁ –Q ₃), min	275 (215–345)
Средний объем кровопотери во время операции (Q ₁ –Q ₃), мл Mean estimated blood loss (Q ₁ –Q ₃), ml	200 (100–275)
Среднее количество удаленных лимфатических узлов (Q ₁ –Q ₃) Mean lymph nodes removed (Q ₁ –Q ₃)	13 (10–15)
Среднее время удаления страховых дренажей (Q ₁ –Q ₃), сут Mean drain removal time (Q ₁ –Q ₃), days	4 (3–7)
Среднее число койко-дней в стационаре (Q ₁ –Q ₃) Mean Bed-day in a hospital (Q ₁ –Q ₃)	10 (8–20,5)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Вид операции, <i>n</i> (%): Type of operation, <i>n</i> (%): открытая open surgery лапароскопическая laparoscopic surgery	29 (48,3) 31 (51,7)
Метод деривации мочи, <i>n</i> (%): Urinary diversion, <i>n</i> (%): по Штудеру Studer surgery по Брикеру Bricker surgery уретерокутанеостомы ureterocutaneostomy	10 (16,7) 36 (60,0) 14 (23,3)
Тазовая лимфаденэктомия, <i>n</i> (%): Pelvic lymph node dissection, <i>n</i> (%): расширенная extended стандартная standard	29 (48,3) 31 (51,7)
Наличие дренажей, <i>n</i> (%): Pelvic drain, <i>n</i> (%): да yes нет no	46 (66,7) 14 (23,3)
Лимфатические осложнения по классификации Clavien, <i>n</i> (%): Clavien lymphatic complications, <i>n</i> (%): I (длительная лимфоррея) I (prolonged lymphorrhea) I (лимфедема нижних конечностей или половых органов) I (lymphedema of the lower extremities or genital organs) I (асимптоматические лимфатические кисты) I (asymptomatic lymphatic cysts) III (симптоматические лимфатические кисты) III (symptomatic lymphatic cysts)	17 (28,3) 2 (3,4) 3 (5,0) 7 (11,7)

Примечание. ASA – Американское общество анестезиологов.
Note. ASA – American Society of Anesthesiologists.

лимфатических сосудов с помощью титановых/полимерных клипс (*n* = 30). Во 2-й группе при лигировании лимфатических сосудов использовали ультразвуковой или биполярный электрохирургический инструмент (*n* = 30). Далее эти группы сравнивали по следующим показателям: возраст и индекс массы тела пациентов; патологоанатомические результаты гистологического исследования (стадия первичной опухоли (pT), наличие метастазов в ЛУ (pN), степень злокачественности опухоли (pG)); время оперативного вмешательства, метод деривации мочи, объем кровопотери; количество удаленных ЛУ. Клинико-патологическая характеристика 2 групп представлена в табл. 2.

Пациентам РЦЭ с ТЛАЭ выполняли открыто или лапароскопически. Деривацию мочи осуществляли как инконтинентной, так и континентной методикой, при

этом преобладала операция Брикера. Мочеточниково-кишечные анастомозы формировали по прямой методике Несбита.

Пациентам проводили стандартную (на начальном этапе освоения техники) или расширенную ТЛАЭ. При стандартной ТЛАЭ вся лимфатическая ткань иссекалась вдоль внутренней и наружной подвздошной артерии и вены, начиная от бифуркации общей подвздошной артерии и вены, и продолжалась до ЛУ Пирогова–Розенмюллера–Клоке, а также в запирающей ямке краниально, каудально от запирающего нерва и в пресакральной зоне. Выполнение расширенной лимфодиссекции дополняли удалением лимфатической ткани с общих подвздошных сосудов, в области бифуркации аорты иногда до уровня нижней брыжеечной артерии.

Таблица 2. Клинико-патологическая характеристика двух групп

Table 2. Clinical and pathological characteristics of two groups

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 30) 1 st group (n = 30)	2-я группа (n = 30) 2 nd group (n = 30)	p
Средний возраст (± стандартное отклонение), лет Mean age (± standard deviation), years	67,7 (6,6)	65,3 (10,1)	0,281
Средний индекс массы тела (± стандартное отклонение), кг/м ² Mean body mass index (± standard deviation), kg/m ²	25,9 (4,1)	27,2 (3,8)	0,230
Стадия первичной опухоли (pT), n (%): Primary tumor stage (pT), n (%):			
pTis	1 (3,3)	0	0,446
pT1	7 (23,3)	7 (23,3)	
pT2	14 (46,7)	17 (56,7)	
pT3	4 (13,3)	5 (16,7)	
pT4	4 (13,3)	1 (3,3)	
Наличие метастазов в лимфатических узлах (pN), n (%) Positive lymph node status (pN), n (%)	6 (20,0)	7 (23,3)	0,496
Степень злокачественности опухоли (pG), n (%): Tumor grade (pG), n (%):			
low grade	4 (13,3)	2 (6,7)	0,122
high grade	23 (76,7)	19 (63,3)	
лечебный патоморфоз therapeutic pathomorphosis	3 (10,0)	9 (30,0)	
Метод деривации мочи, n (%): Urinary diversion, n (%):			
по Штудеру Studer surgery	4 (13,3)	6 (20,0)	0,774
по Брикеру Bricker surgery	19 (63,3)	17 (56,7)	
уретерокутанеостомы ureterocutaneostomy	7 (23,3)	7 (23,3)	
Среднее время операции (Q ₁ –Q ₃), мин Mean operation time (Q ₁ –Q ₃), min	260 (225–320)	280 (210–350)	0,582
Средний объем кровопотери во время операции (Q ₁ –Q ₃), мл Mean estimated blood loss (Q ₁ –Q ₃), ml	200 (100–300)	175 (100–200)	0,219
Среднее количество удаленных лимфатических узлов (Q ₁ –Q ₃) Mean lymph nodes removed (Q ₁ –Q ₃)	14 (12–17)	13 (9–15)	0,061
Лимфатические осложнения, n (%) Lymphatic complications, n (%)	20 (66,7)	9 (30,0)	0,004

При выполнении ТЛАЭ мы уделяли особое внимание наложению клипс (в 1-й группе) или лигированию ультразвуковым/биполярным инструментом (во 2-й группе) лимфатических сосудов следующих зон: 1) на уровне бедренного канала, на вентральной стенке наружных подвздошных сосудов; 2) на уровне запирающей ямки; 3) в области бифуркации общих подвздошных сосудов, краниально к внутренним подвздошным сосудам и медиальнее наружных подвздошных сосудов. Во 2-й группе ультразвуковой диссектор использовали при лапароскопической РЦЭ с ТЛАЭ, а биполярный инструмент — при открытой. Лимфо-

статические средства (фибриновые губки, клей) во время операции не применяли.

После выполненного хирургического вмешательства в случае установки страховых дренажей их помещали в малый таз. Дренажи удаляли в ближайшем послеоперационном периоде при отделяемом менее 50 мл в течение 24 ч. Длительной считали лимфорею, которая длилась более 3 сут с отделяемым более 100 мл лимфы в сутки. В некоторых случаях удаление страховых дренажей выполняли на амбулаторном этапе. Также отделяемое исследовали на биохимические показатели (креатинин, азот мочевины) для исключения мочевых затек.

Таблица 3. Однофакторный анализ факторов риска развития лимфатических осложнений
Table 3. Prediction of lymphatic complications — univariate analyses of promoting factors

Фактор риска Risk factor	<i>p</i>
Метод лигирования: Sealing method: клипсы clips ультразвуковой/биполярный инструмент ultrasonic/bipolar instrument	0,004
Возраст >65 лет Age >65 years	0,520
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² Body mass index ≥ 25 kg/m ²	0,406
Анестезиологический риск $\geq$ III степени по классификации ASA Anesthesiologic risk $\geq$ III per the ASA classification	0,305
Стадия первичной опухоли $\geq$ pT2 Primary tumor stage $\geq$ pT2	0,589
Степень злокачественности опухоли (high grade) Tumor grade (high grade)	0,559
Неoadъювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy	0,833
Наличие метастазов в лимфатических узлах Positive lymph node status	0,655
Время операции >275 мин Operation time >275 min	0,959
Объем кровопотери во время операции >200 мл Estimated blood loss >200 ml	0,379
Отсутствие страховых дренажей Absence of pelvic drain	0,639
Расширенная тазовая лимфаденэктомия Extended pelvic lymph node dissection	0,008
Количество удаленных лимфатических узлов >12 Lymph nodes removed >12	0,0001

Примечание. ASA — Американское общество анестезиологов.
Note. ASA — American Society of Anesthesiologists.

Всем пациентам помимо назначения использования стандартного компрессионного трикотажа проводили периоперационную антикоагулянтную тромбопрофилактику инъекциями низкомолекулярных гепаринов в подкожную жировую клетчатку живота начиная за 12 ч до операции и продолжая амбулаторно в течение 30 сут после вмешательства.

В послеоперационном периоде на 1-е и 3-и сутки, а также в день выписки из стационара проводили комплексное ультразвуковое исследование органов брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза. Далее ультразвуковое исследование выполняли в амбулаторном режиме, а в случае возникновения симптомов лимфатических осложнений (лимфоцеле

и лимфедема) пациентов госпитализировали в стационар для дальнейшего обследования и определения лечебной тактики, проводили мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза, а также ультразвуковую доплерографию сосудов нижних конечностей.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM, США). Количественные показатели были представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; в случае отсутствия нормального распределения — в виде медианы (Me) и интерквартильного

размаха (Q_1-Q_3 , где Q_1 – 1-й квартиль (25 %), Q_3 – 3-й квартиль (75 %)).

При нормальном виде распределения числовых данных применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента), при отсутствии нормального распределения данных – методы непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни). Для качественных показателей использовали критерий χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность или точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости) и $p < 0,01$ (99 % уровень значимости). В ходе построения прогностической модели проведен многофакторный анализ (метод бинарной логистической регрессии) влияния факторов риска на развитие лимфатических осложнений. В результате данного анализа в модели остались только независимые факторы, достоверно оказывающие влияние на исход ($p < 0,05$).

Результаты

В общей сложности 29 (48,3 %) пациентов перенесли открытую РЦЭ с ТЛАЭ, 31 (51,7 %) пациент – лапароскопическую. Среди методик деривации мочи преобладала операция Брикера – у 36 (60,0 %) пациентов, операция Штудера проведена у 10 (16,7 %) пациентов. Отведение мочи путем формирования уретерокутанеостом выполнено у 14 (23,3 %) пациентов. Медиана времени операции и объема кровопотери во время хирургического вмешательства составила 275 (215–345) мин и 200 (100–275) мл соответственно. Страховые дренажи не устанавливали в 14 (23,3 %) случаях: в 1-й группе – в 6 (20 %), во 2-й группе – в 8 (26,7 %). Первичные результаты исследования приведены в табл. 1.

Однофакторный анализ продемонстрировал, что использование клипс ($p = 0,004$), выполнение расширенной ТЛАЭ ($p = 0,008$) и количество удаленных

ЛУ > 12 ($p = 0,0001$) – факторы риска развития лимфатических осложнений (табл. 3).

При многофакторном анализе установлено, что использование клипс (отношение шансов (ОШ) 6,83; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,48–31,49; $p = 0,014$), расширенная ТЛАЭ (ОШ 0,72; 95 % ДИ 0,57–0,909; $p = 0,006$) и количество удаленных ЛУ > 12 (ОШ 0,17; 95 % ДИ 0,37–0,804; $p = 0,025$) явились независимыми факторами риска развития лимфатических осложнений (табл. 4).

Обсуждение

В работе V. Novotny и соавт. продемонстрировано 516 случаев выполнения РЦЭ с ТЛАЭ, частота возникновения ЛК после которых составила 8,1 % ($n = 42$). Из 42 пациентов 14 (2,7 %) подверглись хирургическому вмешательству в связи с развитием симптоматических ЛК [3]. В нашем предыдущем ретроспективном исследовании (с августа 2011 г. по сентябрь 2017 г. включительно) приняли участие 107 пациентов, которым была выполнена РЦЭ с ТЛАЭ, частота возникновения симптоматических ЛК составила 5,6 % ($n = 6$). Однако истинный процент развития симптоматических ЛК может различаться, так как работа носила ретроспективный анализ и не всем пациентам рутинно выполняли 30- и 90-дневное обследование [4]. В настоящем проспективном исследовании частота развития лимфатических осложнений составила 48,3 % ($n = 29$). Из 29 пациентов у 7 (11,7 %) развились симптоматические ЛК, у 3 (5,0 %) – асимптоматические ЛК, длительная лимфорея присутствовала у 17 (28,3 %) пациентов, лимфедема нижних конечностей или половых органов – у 2 (3,3 %).

По данным мировой литературы, развитию лимфатических осложнений могут способствовать множество факторов риска, таких как возраст и индекс массы тела пациента; использование низкомолекулярных гепаринов;

Таблица 4. Многофакторный анализ факторов риска развития лимфатических осложнений

Table 4. Prediction of lymphatic complications – multivariate analyses of promoting factors

Фактор риска Risk factor	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Метод лигирования: Sealing method: клипсы clips ультразвуковой/биполярный инструмент ultrasonic/bipolar instrument	6,83 (1,48–31,49) 0,14 (0,03–0,67)	0,014
Расширенная тазовая лимфаденэктомия Extended pelvic lymph node dissection	0,72 (0,57–0,909)	0,006
Количество удаленных лимфатических узлов > 12 Lymph nodes removed > 12	0,17 (0,37–0,804)	0,025

расширенная ТЛАЭ; количество удаленных ЛУ и наличие метастазов в ЛУ [5–11]. В нашем исследовании такими факторами риска оказались расширенная ТЛАЭ ($p = 0,008$) и количество удаленных ЛУ >12 ($p = 0,0001$).

Другие предполагаемые факторы риска, такие как возраст (>65 лет), индекс массы тела (≥ 25 кг/м²), анестезиологический риск $\geq$ III степени по классификации Американского общества анестезиологов, стадия первичной опухоли $\geq$ pT2, степень злокачественности опухоли (high grade), проведение неoadъювантной химиотерапии, наличие метастазов в ЛУ (pN), время операции >275 мин, объем кровопотери во время операции >200 мл и отсутствие страховых дренажей, не продемонстрировали статистической разницы.

В связи с этим предложены различные методы профилактики развития лимфатических осложнений. Снизить их частоту можно с помощью хорошей герметизации лимфатических сосудов во время ТЛАЭ, блокируя лимфоотток от нижних конечностей и тем самым предотвращая накопление лимфатической жидкости в полости малого таза. Поскольку в лимфе содержатся факторы свертывания, использование гемостатических средств, таких как FloSeal®, TachoSil® и Arista® АН, может уменьшить время закрытия афферентных лимфатических сосудов и снизить частоту образования ЛК [12, 13]. Считалось, что методом профилактики является установка страховых дренажей. Однако в недавнем систематическом обзоре и мета-анализе было продемонстрировано, что нет корреляции отсутствия страховых дренажей с формированием симптоматических ЛК после ТЛАЭ [14–16].

Перспективными методами профилактики развития лимфатических осложнений считаются использование клипс и электрохирургических инструментов во время ТЛАЭ. Электрохирургия повсеместно применяется в связи с возможностью достижения хорошего гемостатического эффекта и сокращения времени оперативного вмешательства. В многочисленных научных публикациях продемонстрирована эффективность ультразвуковых и биполярных инструментов в герметизации и диссекции кровеносных сосудов малого и среднего диаметра [17, 18]. В исследовании, проведенном G.N. Vox и соавт., показано, что биполярные и ультразвуковые инструменты были лучшими в герметизации грудного протока свиньи с разрывным давлением в 6–9 раз больше, чем у монополярных инструментов [19]. Однако из-за отсутствия гладкомышечных клеток в стенках лимфатических сосудов, низкой концентрации факторов свертывания крови и недостатка тромбоцитов в лимфатической жидкости, возможно, электрохирургические инструменты менее эффективны при герметизации только лишь лимфатических сосудов. Поэтому рекомендуется лигировать лимфатические сосуды вместе с окружающей соединительной тканью, чтобы улучшить этот эффект.

Клипсы широко используются для герметизации сосудов путем механического сжатия. Однако при наложении они могут травмировать лимфатический сосуд с окружающей его тканью и быть смещены при последующих манипуляциях во время оперативного вмешательства. Они лигируют только большие сосуды, минимально воздействуя на микроскопическую сосудистую и лимфатическую сети [20].

В проспективном рандомизированном исследовании P. Grande и соавт. сравнили титановые клипсы ($n = 110$) и биполярный инструмент ($n = 110$) при робот-ассистированной радикальной простатэктомии с расширенной ТЛАЭ. Частота образования симптоматических ЛК была схожей – 5 и 4 % соответственно [21].

I. White и соавт. в своем исследовании сравнили титановые клипсы, ультразвуковой и биполярный инструменты при биопсии сторожевого ЛУ у пациентов с меланомой кожи. Частота образования ЛК в группе с титановыми клипсами составила 20 % ($n = 14$), в группе с использованием ультразвукового инструмента – 19 % ($n = 7$), в группе с применением биполярного инструмента – 5 % ($n = 2$). Статистическая значимость между биполярным инструментом и клипсами составила $p = 0,023$, между ультразвуковым инструментом и клипсами – $p = 0,893$, а между биполяром и ультразвуком – $p = 0,044$ [22].

В ретроспективном исследовании N. Tsuda и соавт. сравнили перевязывание лимфатических сосудов ($n = 134$) и биполярную коагуляцию ($n = 187$) при радикальной гистерэктомии с ТЛАЭ. Авторы получили следующие результаты: частота образования ЛК (симптоматических и асимптоматических) в группе с перевязыванием лимфатических сосудов составила 56 % ($n = 75$), в группе с использованием биполярного инструмента – 18 % ($n = 33$) ($p < 0,01$). При многофакторном анализе статистическая значимость составила $p < 0,001$. Перевязывание лимфатических сосудов приводило к увеличению риска развития ЛК практически в 6 раз (ОШ 5,61; ДИ 3,38–9,47). В данной работе пациентам не проводили перитонизацию после радикальной гистерэктомии с ТЛАЭ [23].

Наши данные подтверждают результаты предыдущего исследования. Мы изучили 60 случаев РЦЭ с ТЛАЭ. В 1-й группе ($n = 30$) использовали клипсы, во 2-й группе ($n = 30$) – электрохирургические инструменты. Частота развития лимфатических осложнений в 1-й группе составила 66,7 % ($n = 20$), во 2-й группе – 30,0 % ($n = 9$) ($p = 0,004$). При многофакторном анализе статистическая значимость составила $p = 0,014$, высокое ОШ (6,83; 95 % ДИ 1,48–31,49) наблюдалось при лигировании лимфатических сосудов клипсами, в то время как низкое ОШ (0,14; 95 % ДИ 0,03–0,67) было обнаружено при использовании электрохирургических инструментов.

Однако следует отметить, что на полученные результаты могли повлиять следующие факторы: количество удаленных ЛУ и трансперитонеальный доступ. Действительно, в группе, в которой использовалась электрокоагуляция, имеется тенденция к уменьшению количества удаленных ЛУ по сравнению с группой, в которой применялись клипсы; статистический показатель приближается к 0,05 ($p = 0,061$). Также, возможно, существенную роль в снижении рисков развития лимфатических осложнений у больных после РЦЭ мог иметь факт применения трансперитонеального

доступа вследствие реабсорбирующей способности париетальной и висцеральной брюшины [24].

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что использование ультразвуковых или биполярных электрохирургических инструментов может быть эффективным методом профилактики развития лимфатических осложнений при РЦЭ с ТЛАЭ. Также определены факторы риска этих осложнений, такие как вид ТЛАЭ и количество удаленных ЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
- Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C., Volkmer B.G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
- Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007;51(2):397–401. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.014.
- Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. и др. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии. *Онкоурология* 2018;14(4):95–102. [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I. et al. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):95–102. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-95-102
- Gschwend J.E., Heck M.M., Lehmann J. et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective randomized trial. *Eur Urol* 2019;75(4):604–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.047.
- Mundhenk J., Hennenlotter J., Alloussi S. et al. Influence of body mass index, surgical approach and lymphadenectomy on the development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy. *Urol Int* 2013;90(3):270–6. DOI: 10.1159/000347043.
- Oderda M., Diamand R., Albinini S. et al. Indications for and complications of pelvic lymph node dissection in prostate cancer: accuracy of available nomograms for the prediction of lymph node invasion. *BJU Int* 2021 Mar;127(3):318–25. DOI: 10.1111/bju.15220.
- Thomas C., Ziewers S., Thomas A. et al. Development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection is independent of surgical approach: a single-center analysis. *Int Urol Nephrol* 2019;51(4):633–40. DOI: 10.1007/s11255-019-02103-7.
- Gotto G.T., Yunis L.H., Guillonneau B. et al. Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection. *Int J Urol* 2011;18(4):291–6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02710.x.
- Sforza S., Tellini R., Grosso A.A. et al. Can we predict the development of symptomatic lymphocele following robot-assisted radical prostatectomy and lymph node dissection? Results from a tertiary referral Centre. *Scand J Urol* 2020;54(4):328–33. DOI: 10.1080/21681805.2020.1784270.
- Thomas C., van de Plas J., Tsaur I. et al. Incidence, risk factors and management of symptomatic lymphoceles after radical retropubic prostatectomy. *Urol Pract* 2017;4(6):493–8. DOI: 10.1016/j.urpr.2016.11.003.
- Garayev A., Aytac O., Tavukcu H.H. et al. Effect of autologous fibrin glue on lymphatic drainage and lymphocele formation in extended bilateral pelvic lymphadenectomy in robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2019;33(9):761–6. DOI: 10.1089/end.2018.0853.
- Waldert M., Remzi M., Klatte T. et al. FloSeal reduces the incidence of lymphoceles after lymphadenectomies in laparoscopic and robot-assisted extraperitoneal radical prostatectomy. *J Endourol* 2011;25(6):969–73. DOI: 10.1089/end.2010.0635.
- Kowalewski K.F., Hendrie J.D., Nickel F. et al. Prophylactic abdominal or retroperitoneal drain placement in major uro-oncological surgery: a systematic review and meta-analysis of comparative studies on radical prostatectomy, cystectomy and partial nephrectomy. *World J Urol* 2020;38(8):1905–17. DOI: 10.1007/s00345-019-02978-2.
- Zhong W., Roberts M.J., Saad J. et al. A systematic review and meta-analysis of pelvic drain insertion after robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2020;34(4):401–8. DOI: 10.1089/end.2019.0554.
- Chenam A., Yuh B., Zhumkhawala A. et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 2018;121(3):357–64. DOI: 10.1111/bju.14010.
- Person B., Vivas D.A., Ruiz D. et al. Comparison of four energy-based vascular sealing and cutting instruments: a porcine model. *Surg Endosc* 2008;22(2):534–8. DOI: 10.1007/s00464-007-9619-8.
- Newcomb W.L., Hope W.W., Schmelzer T.M. et al. Comparison of blood vessel sealing among new electrosurgical and ultrasonic devices. *Surg Endosc* 2009;23(1):90–6. DOI: 10.1007/s00464-008-9932-x.
- Box G.N., Lee H.J., Abraham J.B. et al. Comparative study of *in vivo* lymphatic sealing capability of the porcine thoracic

- duct using laparoscopic dissection devices. J Urol 2009;181(1):387–91. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.122.
20. Harold K.L., Pollinger H., Matthews B.D. et al. Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. Surg Endosc 2003;17(8):1228–30. DOI: 10.1007/s00464-002-8833-7.
 21. Grande P., Di Pierro G.B., Mordasini L. et al. Prospective randomized trial comparing titanium clips to bipolar coagulation in sealing lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2017;71(2):155–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.006.
 22. White I., Mills J.K., Diggs B. et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: comparison of lymphocele rates by surgical technique. Am Surg 2013;79(4):388–92.
 23. Tsuda N., Ushijima K., Kawano K. et al. Prevention of lymphocele development in gynecologic cancers by the electrothermal bipolar vessel sealing device. J Gynecol Oncol 2014;25(3):229–35. DOI: 10.3802/jgo.2014.25.3.229.
 24. Ньюшко К.М., Крашенинников А.А., Темиргереев М.З. и др. Способ профилактики лимфорей и лимфокист у больных раком предстательной железы после хирургического лечения. Патент на изобретение RU 2674976 C2, 13.12.2018. Заявка № 2018111102 от 28.03.2018. [Nyushko K.M., Krashenin-nikov A.A., Temirgerееv M.Z. et al. Method of prevention of lymphorrhea and lymphocyst in patients with prostate cancer after surgical treatment. Invention RU 2674976 C2, 13.12.2018. Application No. 2018111102 dated 28.03.2018. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.В. Котов: разработка дизайна исследования;
 А.О. Простомолотов: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста рукописи;
 А.А. Неменов, А.А. Клименко, И.С. Павлов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Kotov: development of research design;
 A.O. Prostormolotov: data acquisition for analysis, analysis of the data obtained (including statistical), article writing;
 A.A. Nemenov, A.A. Klimenko, I.S. Pavlov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
 А.О. Простомолотов / A.O. Prostormolotov: <https://orcid.org/0000-0002-8073-2708>
 А.А. Неменов / A.A. Nemenov: <https://orcid.org/0000-0001-7088-5420>
 А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-1643-0836>
 И.С. Павлов / I.S. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2389-4118>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Протокол № 192 от 27.01.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 192 dated 27.01.2020.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.01.2021. Принята к публикации: 31.05.2021.

Article submitted: 23.01.2021. Accepted for publication: 31.05.2021.

Рецензия на статью «Профилактика развития лимфатических осложнений: сравнение клипс и электрохирургических инструментов при радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией»

Review of the article "Comparison of clips and electro-surgical instruments in sealing of lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy"

Рак мочевого пузыря остается актуальной проблемой современной онкоурологии и занимает одно из лидирующих мест в структуре онкоурологической патологии. Хирургическое лечение является «золотым стандартом» для пациентов с данным заболеванием. У больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря общепризнанным стандартом лечения является радикальная цистэктомия, подразумевающая удаление мочевого пузыря в едином блоке с предстательной железой и семенными пузырьками у мужчин или с одномоментной экстирпацией матки с придатками и резекцией передней стенки влагалища у женщин в сочетании с одномоментным выполнением расширенной тазовой лимфаденэктомии до уровня бифуркации аорты или до нижней брыжеечной артерии (в случае наличия визуально измененных лимфатических узлов в полости малого таза). Такой существенный объем хирургического вмешательства зачастую может приводить к развитию серьезных осложнений и нежелательных побочных эффектов операции, а расширенная лимфаденэктомия может сопровождаться явлениями длительной лимфореей, образованием симптоматических лимфокист, требующих дренирования после хирургического вмешательства, а также явлениями лимфедемы (лимфостаза). Поэтому тема, предложенная авторами к рассмотрению в данной статье, является весьма актуальной.

Авторы провели анализ собственных результатов лечения 60 больных, перенесших радикальную цистэктомию с различными вариантами деривации мочи, и оценили риск развития осложнений, связанных с выполнением расширенной тазовой лимфаденэктомии.

Следует отметить, что полученные в исследовании результаты, свидетельствующие о том, что применение клипс приводит к увеличению риска развития лимфатических осложнений фактически в 7 (!) раз (отношение шансов 6,83), представляются крайне сомнительными. Возможно, какие-либо иные факторы при статистическом анализе могли повлиять на полученные авторами результаты.

Следует понимать, что существенными ограничениями данного исследования являются отсутствие рандомизации и ограниченное число пациентов.

Так, в рандомизированном исследовании P. Grande и соавт., включившем 220 больных, перенесших расширенную тазовую лимфаденэктомию, статистически значимых различий в частоте развития лимфатических осложнений при применении клипс и электрохирургических инструментов не было отмечено (Grande P., Di Pierro G.B., Mordasini L. et al. Prospective randomized trial comparing titanium clips to bipolar coagulation in sealing lymphatic vessels during pelvic lymph node dissection at the time of robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2017;71(2):155–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.006).

Действительно, такие факторы, как объем выполненной лимфаденэктомии и количество удаленных лимфатических узлов, могут оказывать статистически значимое влияние на риск развития осложнений, о чем свидетельствуют результаты многочисленных ретроспективных, проспективных и рандомизированных исследований. Также следует обратить внимание на тот факт, что, по данным табл. 2, можно наблюдать стойкую тенденцию (не достигшую статистической значимости) к уменьшению количества удаляемых лимфатических узлов в группе больных, которым лигирование лимфатических протоков проводили с применением биполярных инструментов. Возможно, что в данной небольшой выборке пациентов именно этот фактор оказал значимое влияние на полученные авторами различия при оценке рисков развития лимфатических осложнений.

Кроме этого, возможно, существенную роль при снижении рисков развития этих осложнений у больных после радикальной цистэктомии может играть факт применения чрезбрюшинного доступа и возможности реабсорбции лимфы париетальной и висцеральной брюшной, чего, например, не наблюдается при использовании внебрюшинного доступа при выполнении радикальной позадилоной простатэктомии.

К.М. Ньюшко, д.м.н.
(ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»)

Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника

А.И. Новиков¹, Р.В. Леоненков¹, Д.Б. Темкин², М.В. Боровик², Е.С. Шпилень³, Н.В. Алферова³

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68а;

²ГБОУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»; Россия, 183032 Мурманск, ул. Академика Павлова, 6;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Андрей Иванович Новиков novikov_urol@mail.ru

Уротелиальный рак в 90–95 % случаев первично поражает мочевой пузырь и только у 5–49 % пациентов находится вблизи устья мочеточника или полностью закрывает его. Метахронный уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей возникает, как правило, через 3 и более года после трансуретральной резекции первичной опухоли мочевого пузыря или радикальной цистэктомии, а его частота при вовлечении устья мочеточника колеблется от 0 до 20 %, по некоторым данным достигая 51 %. В настоящее время нет четких рекомендаций и лечебно-диагностического алгоритма по ведению этой категории больных. В статье приведены эпидемиологические данные, рассмотрены возможные причины и факторы риска развития рецидивов уротелиального рака верхних мочевыводящих путей, описаны показания к органосохраняющему лечению, особенности хирургической техники при трансуретральной резекции опухоли устья мочеточника, возникающие осложнения и методы их профилактики.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей, устье мочеточника, трансуретральная резекция, пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Для цитирования: Новиков А.И., Леоненков Р.В., Темкин Д.Б. и др. Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника. Онкоурология 2021;17(2):104–11. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-104-111.

Transurethral resection of bladder cancer involving the orifice of the ureter

A.I. Novikov¹, R.V. Leonenkov¹, D.B. Temkin², M.V. Borovik², E.S. Shpilenny³, N.V. Alferova³

¹Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncological); 68a Leningradskaya St., Pesochny Sett., Saint-Petersburg 197758, Russia;

²P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital; 6 Akademika Pavlova St., Murmansk 183032, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Contacts: Andrey Ivanovich Novikov novikov_urol@mail.ru

In 90–95 % of cases, urothelial cancer primarily affects the bladder and in about 5–49 % of patients it can be located near or completely close the orifice of the ureter. Metachronous urothelial cancer of the upper urinary tract occurs, as a rule, 3 or more years after transurethral resection of the primary bladder tumor or radical cystectomy, and its frequency with involvement of the ureteral orifice ranges from 0 to 20 %, reaching 51 %. Currently, there are no clear recommendations and diagnostic and treatment algorithm for the management of this category of patients. This review examines the frequency, possible causes and risk factors for recurrence of upper urinary tract tumors, indications for organ-preserving treatment, features of surgical technique for transurethral resection of ureteral orifice tumors, emerging complications and methods of their prevention.

Key words: bladder cancer, urothelial cancer of the upper urinary tract, ureteral orifice, transurethral resection, vesico-ureteral reflux

For citation: Novikov A.I., Leonenkov R.V., Temkin D.B. et al. Transurethral resection of bladder cancer involving the orifice of the ureter. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):104–11. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-104-111.

Введение

Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности [1] и в 90–95 % случаев изначально локализуется в мочевом пузыре [2]. Заболеваемость уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей (УРВМП) составляет 0,7 % в группе низкого и 24 % в группе высокого риска [3], ее пик приходится на возраст от 70 до 90 лет. У мужчин УРВМП встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [4]. Около 60 % переходноклеточных опухолей верхних мочевыводящих путей (ВМП) являются инвазивными на момент диагностики по сравнению с 15–25 % случаев при раке мочевого пузыря (РМП) [5], а у 7 % пациентов выявляются метастазы [6, 7]. Сопутствующую карциному *in situ* в ВМП обнаруживают в 11–36 % случаев [6], причем у 17 % пациентов с УРВМП может быть обнаружен синхронный РМП [2] и, напротив, только у 1,8–4,0 % пациентов с поверхностным РМП (pTa/T1) наблюдается синхронный УРВМП [8, 9]. Местный рецидив РМП возникает в 50–95 % случаев при опухолях мочевого пузыря [10] и у 22,0–48,4 % больных УРВМП [11]. По другим данным, он выявляется примерно в 50 % независимо от первичной локализации (мочевой пузырь или ВМП) [2, 12].

В начале 30-х годов V. Counseller и W. Walters из клиники Mayo при обследовании 165 пациентов с РМП в 17 (10,3 %) случаях обнаружили распространение опухоли на основание мочевого пузыря и устья мочеточников [13, 14]. M. Altok и соавт. провели ретроспективный анализ данных 1359 больных РМП, получивших лечение в период с 1992 по 2012 г., и сообщили о наличии уротелиальной карциномы в области устья мочеточника в 138 (10,2 %) случаях [15]. E.C. Chou и соавт. при обследовании 572 пациентов с поверхностным РМП, которые находились под наблюдением в течение 5–8 лет или до самой смерти, только у 31 (5,4 %) обнаружили вовлечение в опухолевый процесс устья мочеточника [16]. По данным других авторов, первичная опухоль может располагаться вблизи устья мочеточника или полностью закрывать его у 5–35 % пациентов [16–19], а по некоторым данным, эта цифра достигает 49–51 % [8, 20].

Рецидивы рака верхних мочевыводящих путей после трансуретральной резекции

L.H. Stewart и соавт. предположили, что из-за постоянного воздействия мочи и присутствия в ней канцерогенов происходят мутации в клетках уротелия устья мочеточника и запускается канцерогенез [21]. Кроме того, авторы обнаружили вокруг устья более низкую активность фермента тимидинкиназы, от которого зависят синтез и репарация ДНК, что может способствовать большей восприимчивости уротелия к воздействию канцерогенов в этой области.

Для РМП характерна высокая кумулятивная частота мультифокальных рецидивов, рассеянных по всему

мочеполовому тракту [22]. Метахронный УРВМП возникает, как правило, через 3 и более года после первичного РМП, и его частота после радикальной цистэктомии колеблется от 1,3 до 10,0 % [22–26]. Частота рецидивов УРВМП после трансуретральной резекции (ТУР) редко превышает 5 % [17, 27], но в некоторых исследованиях доходит до 13 % [28] и даже 25 % [29].

Возникновение УРВМП может коррелировать с мультифокальностью, глубиной инвазии, степенью дифференцировки и локализацией первичного РМП. H.W. Негг и W.F. Whitmore у 19 (28,8 %) из 66 пациентов с мультифокальной карциномой *in situ* обнаружили опухолевое поражение дистального отдела мочеточника через 13–30 мес (в среднем через 15 мес) после внутрипузырной БЦЖ-терапии [30]. Метаанализ, проведенный еще в 1989 г., показал, что у пациентов с поверхностным РМП риск УРВМП в 2 раза выше, чем у больных мышечно-инвазивным РМП [31]. C.B. Schwartz и соавт. выявили УРВМП у 3,1 % из 638 пациентов с поверхностным РМП и у 13 % пациентов с карциномой *in situ* [32]. S.S. Chen и соавт. сообщили о наличии УРВМП у 10 (3,6 %) из 258 пациентов, перенесших ТУР по поводу РМП стадии Ta/T1 (медиана наблюдения 6,2 года) [33]. E.C. Chou и соавт. при обследовании 541 пациента с первичным поверхностным РМП без вовлечения устья мочеточника обнаружили УРВМП у 18 (3,3 %) (средняя длительность наблюдения 6,7 года) [16]. Наиболее часто рецидив УРВМП возникает при локализации РМП рядом с устьем мочеточника. В описаниях серий наблюдений частота рецидива УРВМП после ТУР опухоли с вовлечением устья мочеточника колебалась от 0 до 20 % [17], а в исследовании J. Palou и соавт. она достигла 42,1 % (при наблюдении в течение 57 мес рецидив развился у 8 из 19 пациентов) [19].

E.C. Chou и соавт. выполнили ТУР опухоли устья 31 пациенту с поверхностным РМП и при наблюдении в течение 5–8 лет или до самой смерти выявили рецидив в мочевом пузыре в 3 (18,8 %) случаях при стадии pTa и в 7 (46,7 %) при стадии pT1. Только у 3 (10 %) пациентов образовалась стриктура устья мочеточника, а все рецидивные опухоли располагались далеко от него. УРВМП развился через 33–67 мес (в среднем через 33,5 мес) у 4 (12,9 %) пациентов с рецидивирующим РМП, которым не проводилось стентирование. У всех при патоморфологическом исследовании была выявлена стадия pT1 и всем выполнена нефроуретерэктомия. На основании анализа собственного опыта авторы сделали вывод, что риск развития УРВМП повышен у пациентов с первичным поверхностным РМП с вовлечением устья мочеточника, особенно при стадии pT1, высокой степени злокачественности (high grade) и наличии рецидивов в анамнезе, поэтому таким пациентам показано длительное динамическое наблюдение [33].

В уникальном исследовании, в котором проанализированы данные 17 популяционных онкологических

регистров США (самая большая когорта пациентов, контролируемая на предмет рецидива УРВМП, примерно 26 % населения) за 1988–2003 гг. [34], из 99 388 пациентов с первичным РМП при отсутствии рецидива в первые 4 мес УРВМП впоследствии (в среднем через 33 мес) был обнаружен у 833 (0,8 %), причем чаще выявлялся при поверхностном РМП (99,7 % против 49 %, $p < 0,001$). Вероятность поражения ВМП достигала 76 % при расположении первичной опухоли вблизи устья мочеточника ($p < 0,001$), в тригональной зоне ($p < 0,001$) и в шейке мочевого пузыря ($p < 0,008$). При многомерном анализе высокая степень злокачественности (high grade) (относительный риск (ОР) 2,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,71–2,74) и глубина инвазии опухоли pTa/T1 (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,97–1,39) были предикторами рецидива УРВМП. Частота рецидивов была в 2 раза выше при опухолях высокой степени злокачественности (high grade) и на 30 % выше при раке *in situ*. В то же время риск возникновения УРВМП оказался на 50 % ниже при мышечно-инвазивном РМП, чем при поверхностном (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,35–0,70), что авторы связывают с более короткой продолжительностью жизни и конкурирующим риском смерти в этом случае. Примерно 71 % рецидивов развились через 5 лет, 6 % – через 10 лет [35]. Низкая стадия первичного РМП, наоборот, коррелировала с большей продолжительностью жизни и, следовательно, повышенным кумулятивным риском УРВМП [35]. В другом исследовании УРВМП был обнаружен у 11 (11,1 %) из 99 пациентов после радикальной цистэктомии по поводу поверхностного РМП, наиболее часто он был диагностирован при РМП высокой степени злокачественности (high grade) (84 %), мультифокальном росте (80 %), карциноме *in situ* (65 %), распространении на простатический отдел уретры (52 %) или на дистальный отдел мочеточника (57 %) [36].

Частота пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) после ТУР устья, по данным различных авторов, колеблется в диапазоне от 11 до 77 % [16, 19]. Возможно, ПМР, возникающий вследствие нарушения нормальной анатомии устья мочеточника, является причиной имплантационных рецидивов УРВМП. J.A. De Torres Mateos и соавт. выполнили микционную цистографию 288 пациентам через 30 дней после ТУР опухоли мочевого пузыря и выявили ПМР в 26 % случаев, причем у пациентов, у которых опухоль располагалась вблизи устья мочеточника, ПМР возник в 77 % случаев, а при других локализациях отсутствовал. Авторы также обратили внимание на статистически значимую связь между риском развития УРВМП и наличием ПМР, который был в 21,8 раза выше (19,7 % против 0,9 %) [37]. J. Oldbring и соавт. при обследовании 657 пациентов с первичным РМП обнаружили ПМР с последующим развитием УРВМП у 11 (1,7 %), причем у 6 (54,5 %) первичная или рецидивирующая опухоль мочевого пузыря

вовлекала ипсилатеральное устье мочеточника [38]. A.D. Amar и S. Das сообщили, что у пациентов с РМП риск развития УРВМП при наличии ПМР примерно в 15 раз выше, чем у тех, у кого нет ПМР [39]. В исследовании J. Palou и соавт. частота рецидива УРВМП также коррелировала с высокой частотой ПМР, достигая при его наличии 77 % (при его отсутствии – 42,1 %) [19]. Однако результаты других исследований противоречат этим данным [17]. E. Mukamel и соавт. на протяжении 18 лет наблюдали за 27 пациентами с поверхностным рецидивирующим РМП низкой степени злокачественности (low grade) и одно- или двусторонним ПМР, и ни у одного из них не развился УРВМП [40].

G. Jancke и соавт. в течение 60 мес провели исследование с участием 768 пациентов с РМП pTa–T1, в том числе 373 (49 %) с локализацией опухоли в области устья, и пришли к выводу, что рост первичной опухоли, прилегающей к устью мочеточника, был связан с рецидивом (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,07–1,54), но не с прогрессированием (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,65–1,67). Опухоль, расположенная вокруг устья, была связана с рецидивом у 248 (66 %) пациентов, а с прогрессированием – только у 33 (9 %). При другой локализации опухоли у 395 пациентов частота рецидивов и прогрессирования практически не отличалась и составила 230 (58 %) и 37 (9 %) случаев соответственно. Одновременно УРВМП был обнаружен у 28 (4 %) пациентов, из которых у 19 (5 %) он находился в устье мочеточника, у 9 (2 %) – в другой части ВМП. Дополнительными факторами, повышающими частоту рецидивов РМП, оказались размер опухоли >15 мм, стадия pT1, мультифокальность, высокая степень злокачественности, неинформативность результатов цитологического исследования мочи и проведение хирургической операции резидентами. Локализация первичного РМП стадии pTa–T1 в области устья мочеточника рассматривается как предиктор рецидива заболевания, но не прогрессирования [8].

C. Annap и соавт. обследовали 93 больных РМП с вовлечением устья мочеточника, находившихся под наблюдением в течение 4–38 мес. Преобладали неинвазивные уротелиальные опухоли, которые выявлены у 51 (55 %) пациента. Радикальное оперативное лечение в объеме радикальной цистэктомии ($n = 31$) и нефроуретерэктомии с резекцией устья мочеточника ($n = 7$) выполнено 38 (41 %) пациентам, остальным 55 (59 %) произведена ТУР. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 23 (25 %) пациента с одиночной опухолью, расположенной только в области устья мочеточника, а во 2-ю – 70 (75 %) пациентов с мультифокальным поражением. Авторы сделали заключение, что при карциноме устья мочеточника часто наблюдается мультифокальный рост (до 75 %), одиночная опухоль устья менее инвазивна по сравнению с множественными очагами [41].

Мультифокальность опухоли увеличивает риск рецидива в 3 раза, а наличие положительного края резекции мочеточника — в 7 раз [42]. М. Altok и соавт. в ходе логистического регрессионного анализа ретроспективных данных 138 больных с уротелиальной карциномой, развившейся в области устья мочеточника после ТУР без стентирования, установили, что стадия и распространение опухоли на устье в 14,4 раза чаще взаимосвязаны с синхронным (10,1 % против 0,7 %, $p = 0,0001$) и в 5,7 раза с метасинхронным (5,3 % против 0,9 %, $p = 0,0001$) УРВМП, мультифокальным ростом и развитием обструктивного гидронефроза (33,3 % против 13,9 %, $p < 0,05$). Но общая ($p = 0,963$) и онкоспецифическая выживаемость ($p = 0,629$) оказалась независимой от расположения опухоли (в устье мочеточника или вне его) [15]. Функциональные результаты были изучены у 132 пациентов с вовлечением устья мочеточника. После резекции устья у 27 больных с гидронефрозом он исчез у 10. Из 87 (66,4 %) пациентов, у которых до операции уродинамика ВМП была не нарушена, после ТУР устья гидронефроз возник у 17 (19,5 %), причем у 8 (47 %) — в результате ПМР, а у 1 (6 %) — из-за стриктуры мочеточника [15].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, к факторам риска возникновения УРВМП при первичном РМП относятся глубина инвазии опухоли T1a/T1, высокая степень злокачественности (high grade), наличие карциномы *in situ*, мультифокальность, положительный хирургический край резекции мочеточника, рецидивирующий РМП, опухолевое поражение дистального отдела мочеточника или предстательной железы, ПМР и, вероятно, вовлечение в опухолевый процесс устья мочеточника.

Выбор хирургического лечения

При выборе хирургического лечения УРВМП (органосохраняющего или нефроретерэктомии) рекомендуется стратифицировать опухоли на группы низкого и высокого риска на основании клинической оценки стадии УРВМП [43]. При наличии всех факторов низкого риска УРВМП (одностороннее поражение, размер опухоли < 2 см, низкая степень злокачественности (low grade), установленная при цитологическом исследовании мочи и биоптатов, полученных при уретероскопии, отсутствие инвазии по данным КТ) следует отдавать предпочтение эндоскопическим методам лечения независимо от состояния контралатеральной почки, так как это позволит сохранить функцию пораженной почки, снизить риск осложнений, связанных с нефроретерэктомией, без ухудшения выживаемости и онкологических результатов [43]. Однако эндоскопическое лечение не следует применять при высокой степени злокачественности (high grade), за исключением пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, поскольку онкологические исходы

уступают таковым при лапароскопической нефроретерэктомии [44]. Тем не менее D. Fang и соавт. считают, что в исключительных случаях сегментарная резекция возможна и при высокой степени злокачественности (high grade) [45].

Важное прогностическое значение имеет степень инвазии: 5-летняя онкоспецифическая выживаемость у пациентов с УРВМП стадии pT2/pT3 составляет < 50 %, а при pT4 она не достигает и 10 % [46]. При опухолях высокой степени злокачественности органосохраняющее лечение показано при почечной недостаточности или единственной функционирующей почке. Полная резекция дистального отдела мочеточника с наложением уретероцистоанастомоза приемлема при опухолях мочеточника низкого риска, если они не могут быть полностью удалены эндоскопически, и при опухолях высокого риска, когда такое лечение необходимо для сохранения функции почки [46, 47]. Применение только ТУР возможно при наличии РМП, ограниченного поверхностным мышечным слоем, и отсутствии остаточной или рецидивной (инвазивной) опухоли по данным диагностической биопсии или повторной ТУР. Наличие или отсутствие рецидива считается ключевым моментом при принятии решения о целесообразности радикальной цистэктомии [48]. В систематическом обзоре Европейской ассоциации урологов 2016 г. сообщается о 7 исследованиях, в которых сравнивались результаты сегментарной резекции мочеточника и радикальной нефроретерэктомии. Статистически значимых различий в уровне выживаемости выявлено не было [43], поэтому возможность применения органосохраняющего подхода может быть рассмотрена при немышечно-инвазивном УРВМП, поскольку функция почек может быть сохранена без ущерба для онкологических результатов [45]. При неинвазивном раке с низким риском в отдельных случаях показана щадящая хирургия, аналогичная ТУР опухоли мочевого пузыря [45].

Хирургическая техника и целесообразность стентирования при трансуретральной резекции устья мочеточника

Впервые о резекции устья мочеточника с использованием диатермии у 17 пациентов сообщил Н.С. Vimprus еще в 1929 г. [49]. Этот подход использовался в клинике Mayo с 1925 г. для лечения опухолей мочевого пузыря [14]. В начале XX в. опухоли, располагающиеся около устья мочеточника, считались нерезектабельными, поэтому V.S. Counseller и W.F. Braasch 14 из 17 больных выполнили только электрокоагуляцию, а у 3 пациентов большая часть опухоли была удалена путем прижигания (каутеризации) с электрокоагуляцией ее основания. У всех пациентов устье было полностью или частично закрыто опухолью, поэтому электрокоагуляция выполнялась без его визуализации, в 2 случаях была вскрыта

интрамуральная часть мочеточника. Ни у одного пациента не наблюдалось стеноза в этом месте и восходящего пиелонефрита. У всех произошло полное заживление с образованием нежного шрама с отверстием мочеточника в глубине рубца. Авторы считают, что диатермия имеет существенное преимущество перед резекцией, так как практически не вызывает рубцовой деформации мочевого пузыря. Считается, что степень некроза, обусловленного диатермией, соответствует двукратному диаметру коагулирующего электрода, а злокачественные клетки разрушаются при глубине воздействия, эквивалентной трехкратному диаметру коагулирующего электрода. Тем не менее, по опыту клиники Mayo, отсутствие местных рецидивов и экстравезикального распространения опухоли после диатермии, особенно при новообразованиях высокой степени злокачественности, свидетельствует о том, что клетки опухоли легко разрушаются за пределами области некроза, что должно стать еще одним аргументом в пользу ранней и тщательной электрокоагуляции опухолей, которые не могут быть безопасно резецированы [14]. На момент написания статьи 15 (88 %) из 17 пациентов были живы более 5 лет и не имели никаких симптомов со стороны нижних мочевых путей. Позже, в 1969 г., R. W. M. Rees выполнил 20 пациентам ТУР устья и при последующем наблюдении у 12 (70,6 %) из 17 был выявлен ПМР и ни одного случая стеноза [50].

Существует 3 различных метода иссечения интрамурального отдела мочеточника — экстравезикальный, трансвезикальный и эндоскопический. Продемонстрировано, что они не различаются с точки зрения онкоспецифической или общей выживаемости, однако эндоскопическая техника ассоциирована с более высокой частотой местных рецидивов опухолей мочевого пузыря. В настоящее время большинство урологов предпочитают выполнять глубокую резекцию опухоли вместе с устьем мочеточника, хотя она может негативно отразиться на онкологических и функциональных результатах [17], например привести к ПМР и связанным с ним осложнениям, в том числе к образованию рубцов с последующим стенозом и обструкцией ВМП, а также имплантации опухолевых клеток и рецидиву УРВМП [15–19]. В исследовании J. Palou и соавт. только у 3 (16 %) пациентов была выявлена стриктура мочеточника [19]. R. Mano и соавт. обследовали 79 пациентов, которым выполнено 84 процедуры ТУР опухоли вместе с устьем мочеточника (у 5 пациентов были поражены оба устья) [17]. При медиане наблюдения 15 (7–26) мес гидронефроз возник у 11 (14 %) пациентов и самопроизвольно исчез у 3 (4 %). Явная стриктура, требующая эндоскопического вмешательства, диагностирована у 3 (4 %) пациентов, и только у 1 (1,3 %) больного выявлен УРВМП. Предполагаемая частота рецидивов в мочевом пузыре составила 28 % в течение 1 года и 54 % через 2 года наблюдения, а темпы прогрессирования — 4 и 12 %

соответственно. Авторы считают ТУР устья безопасной процедурой, которая редко приводит к стриктуре даже при мышечно-инвазивном РМП и сопровождается низким риском появления УРВМП, а большинство случаев гидроуретеронефроза носит транзиторный характер.

По данным научной литературы, частота образования структур в дистальном отделе мочеточника после ТУР устья не превышает 16 % (диапазон 0–16 %) [14–19, 50]. Для предотвращения развития рубцового процесса и возникновения стриктур R. Mano и соавт. рекомендуют выполнять простую резекцию с минимальной селективной коагуляцией видимых кровотокающих сосудов [17]. При трансплантации почки, наложении уретероцисто- и уретероилеоанастомоза после радикальной цистэктомии с этой целью давно применяют спатуляцию мочеточника. M. Sreta и соавт. предложили эндоскопический вариант спатуляции и ретроспективно сравнили хирургические и функциональные результаты ТУР устья опухоли мочеточника у 227 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 104$) выполнялась обычная монополярная ТУР, а во 2-й ($n = 123$) — ТУР с последующей эндоскопической спатуляцией интрамурального отдела электроножом Коллинза на 12 часов после введения мочеточникового катетера [51]. У 2 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы возникло интраоперационное кровотечение из-за экстраперитонеальной перфорации мочевого пузыря вследствие раздражения запирающего нерва и сокращения *musculus abductor*. При последующем наблюдении (медиана 63,2 мес, диапазон 6–93 мес) частота возникновения стеноза устья была статистически значимо ниже у пациентов 2-й группы, чем у пациентов 1-й группы: соответственно 1 (0,8 %) и 8 (7,6 %), $p = 0,01$, что было подтверждено эндоскопически и рентгенологически. Относительный риск возникновения обструкции в результате образования стриктур в интрамуральном отделе оказался на 89,5 % ниже во 2-й группе (ОР 0,0984; 95 % ДИ 0,012–0,77; $p = 0,030$). У всех пациентов проходимость мочеточника была восстановлена эндоскопическими методами. Авторы считают, что спатуляция интрамурального отдела мочеточника при ТУР устья является безопасной процедурой, которая снижает частоту транзиторного гидронефроза, предотвращает образование стриктур и не повышает риск возникновения ПМР. М.Е. Новиков и соавт. описали случай успешного удаления у пациентки 65 лет папиллярной опухоли размером $1,5 \times 2,0$ см на широком основании с вовлечением устья левого мочеточника. Опухоль была удалена en bloc тулиевым лазером с последующей уретеропиелоскопией и стентированием. По мнению авторов, лазерная диссекция не приводит к карбонизации и позволяет очень деликатно, без фрагментации опухоли (т. е. с предотвращением ятрогенной интраоперационной диссеминации процесса) удалить опухоль

до мышечного слоя в пределах визуально неизменной стенки мочевого пузыря. Через 3 мес при цистоскопии и уретерореноскопии наблюдалась полная эпителизация в зоне вмешательства без рецидива уротелиального рака [52].

Остается нерешенным вопрос о целесообразности временного стентирования мочеточника для профилактики стриктуры дистального отдела мочеточника, ПМР и рецидива УРВМП. Стентирование мало влияет на образование стриктур, которое обычно происходит через 3–4 нед после операции [17, 53]. Катетеризация мочеточника может вызвать ПМР, поэтому Е. С. Chou и соавт. рекомендуют проводить стентирование только при больших опухолях в области устья для предотвращения обструктивной уропатии. По их мнению, при отсутствии остаточной опухоли вероятность заброса опухолевых клеток в мочеточник крайне низка [16]. В исследовании R. Mano и соавт. частота обструкции ВМП также существенно не отличалась у пациентов, подвергавшихся и не подвергавшихся стентированию. Авторы склоняются к мнению, что его следует в большинстве случаев избегать и использовать только в исключительных ситуациях [17]. Предполагается, что высокий риск распространения и имплантации опухолевых клеток в ВМП после стентирования во время ТУР обусловлен 2 основными причинами: ПМР и механическим ретроградным забросом при установке стента [54]. В. Kiss и соавт. провели ретроспективный анализ результатов радикальной цистэктомии и сообщили о высоком риске метастазов УРВМП после стентирования, выполненного до операции, по сравнению с риском после нефростомии или без дренирования ВМП. Поэтому авторы рекомендовали нефростомию в качестве метода предоперационного дренирования [54].

При ретроспективном анализе результатов лечения 637 больных РМП, перенесших ТУР, УРВМП был выявлен у 28 (4,4 %), а метастазный рак — только в 8 (1,3 %) случаях (у 4 пациентов после стентирования и у 4 — без стентирования). Медиана срока развития УРВМП составила 28,2 мес. У 72,3 % пациентов первоначально был диагностирован поверхностный РМП (pTa/pT1/pTis) с сопутствующим раком *in situ* в 7,5 % случаев. Из 637 пациентов 515 (80,8 %) не проводилось дренирование ВМП. Остальным выполнено

ретроградное у 74 (11,6 %) или антеградное у 10 (1,6 %) стентирование, нефростомию (у 36 (5,7 %)) и одновременное ретроградное стентирование с нефростомией (у 2 (0,3 %)). С развитием УРВМП статистически значимо коррелировало наличие дренажа (50,0 % против 17,9 %, $p = 0,041$) и проведение стентирования (50,0 % против 11 %, $p < 0,01$), однако ни у одного пациента с нефростомическим дренажем не развился УРВМП. Выживаемость без рецидива УРВМП была статистически значимо ниже у пациентов со стентами, чем у всех остальных пациентов ($p = 0,001$). У пациентов со стентами и без них были сопоставимыми показатели общей выживаемости ($p = 0,73$), тогда как у пациентов с нефростомой общая выживаемость была статистически значимо ниже, чем у всех остальных пациентов ($p < 0,001$). По мнению авторов, при стентировании после ТУР имеется повышенный риск развития метастазов УРВМП [26, 54]. Таким образом, мнения о целесообразности интраоперационного стентирования мочеточника сразу после ТУР устья остаются противоречивыми, хотя большинство урологов склоняется к тому, что его следует использовать только в исключительных случаях.

Заключение

В 2018 г. в Стокгольме на основании обзора последних исследований, индексируемых в PubMed, Web of Science и Embase, был достигнут консенсус в отношении стратификации риска, долгосрочных результатов и последующего наблюдения за больными с УРВМП. Было решено, что органосохраняющий подход следует предлагать при УРВМП низкого риска, когда это возможно, в то время как нефроуретерэктомия должна быть методом выбора при неинвазивных опухолях высокого риска. Эндоскопическое лечение характеризуется высокой частотой местных и интравезикальных рецидивов, однако его влияние на онкоспецифическую и общую выживаемость остается неясным [55]. При уротелиальном РМП с вовлечением интрамурального отдела мочеточника хирургическая стратегия и рекомендации по послеоперационному наблюдению до сих пор не разработаны. Только накопление опыта и оценка отдаленных результатов эндоскопического лечения внесут ясность в этот вопрос.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
2. Rouprêt M., Babjuk M., Compérat E. et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. Eur Urol 2018;73(1):111–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.036.
3. Kirkali Z., Tuzel E. Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis. Crit Rev Oncol Hematol 2003;47(2):155–69. DOI: 10.1016/S1040-8428(03)00079-9.
4. Shariat S.F., Favaretto R.L., Gupta A. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol 2011;29(4):481–6. DOI: 10.1007/s00345-010-0594-7.
5. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. Cancer

- 2009;115(6):1224–33.
DOI: 10.1002/cncr.24135.
6. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017;35(3):379–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
7. Browne B.M., Stensland K.D., Moynihan M.J., Canes D. An analysis of staging and treatment trends for upper tract urothelial carcinoma in the National Cancer Database. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(4):e743–50. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.01.015.
8. Jancke G., Rosell J., Jahnsen S. Tumour location adjacent to the ureteric orifice in primary Ta/T1 bladder cancer is predictive of recurrence. *Scand J Urol* 2016;50(1):33–8. DOI: 10.3109/21681805.2015.1066849.
9. Palou J., Rodríguez-Rubio F., Huguet J. et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174(3):859–61. DOI: 10.1097/01.ju.0000169424.79702.6d.
10. Леонов М.Г., Алексеев С.Н., Тхагапсо А.А. и др. Рецидивы рака мочевого пузыря и возможности цитологического метода их диагностики. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016;9–3:393–6. [Leonov M.G., Alexeev S.N., Tkhapso A.A. et al. Urinary bladder cancer recurrence and its cytological diagnostics method potential. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* = International Journal of Applied and Fundamental Research 2016;9–3:393–6. (In Russ.)].
11. Shigeta K., Kikuchi E., Kikawa M., Ando T. et al. The conditional survival with time of intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2017;198(6):1278–85. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.073.
12. Takaoka E.I., Hinotsu S., Joraku A. et al. Pattern of intravesical recurrence after surgical treatment for urothelial cancer of the upper urinary tract: a single institutional retrospective long-term follow-up study. *In J Urol* 2010;17(7):623–8. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02539.x.
13. Counseller V.S. The present status of treatment of carcinoma of the bladder. *Minn Med* 1934;17:105–10.
14. Counseller V.S., Walters W. Malignant tumors of the bladder. A review of 165 cases in which the patients lived five years or more following various surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1933;56:448–49.
15. Altok M., Sahin A.F., Gokce M.I. et al. Ureteral orifice involvement by urothelial carcinoma: long term oncologic and functional outcomes. *Int Braz J Urol* 2017;43(6):1052–9. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0218.
16. Chou E.C., Lin A.T., Chen K. et al. Superficial transitional cell carcinoma of the ureteral orifice: Higher risk of developing subsequent upper urinary tract tumors. *Int J Urol* 2006;13(6):682–5. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01385.x.
17. Mano R., Shoshany O., Baniel J. et al. Resection of ureteral orifice during transurethral resection of bladder tumor: Functional and oncologic implications. *J Urol* 2012;188(6):2129–33. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.006.
18. See W.A. Distal ureteral regeneration after radical transurethral bladder tumor resection. *Urology* 2000;55(2):212–5. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00569-5.
19. Palou J., Salvador J., Millán F. et al. Management of superficial transitional cell carcinoma in the intramural ureter: What to do? *J Urol* 2000;163(3):744–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67795-6.
20. Hanus M., Matouskova M. Location of primary and recurrent superficial bladder tumors and benefits of selective biopsies. *Neoplasma* 1994;41(2):119–22.
21. Stewart L.H., O'Neill K.L., McKelvey V.J. et al. Why do most primary bladder neoplasms first appear around the ureteric orifices? *Br J Urol* 1993;71(1):34–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1993.tb15876.x.
22. Sanderson K.M., Roupert M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int* 2007;100(1):11–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06841.x.
23. Picozzi S., Ricci C., Gaeta M. et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012;188(6):2046–54. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.017.
24. Perlis N., Turker P., Bostrom P.J. et al. Upper urinary tract and urethral recurrences following radical cystectomy: review of risk factors and outcomes between centres with different follow-up protocols. *World J Urol* 2013;31(1):161–7. DOI: 10.1007/s00345-012-0905-2.
25. Gakis G., Black P.C., Bochner B.H. et al. Systematic review on the fate of the remnant urothelium after radical cystectomy. *Eur Urol* 2017;71(4):545–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.035.
26. Hupe M.C., Dormayer L., Ozimek T. et al. Impact of double J stenting or nephrostomy placement during transurethral resection of bladder tumour on the incidence of metachronous upper urinary tract urothelial cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1). DOI: 10.1186/s12885-020-6620-2.
27. Palou J., Farina L.A., Villavicencio H. et al. Upper tract urothelial tumor after transurethral resection for bladder tumor. *Eur Urol* 1992;21(2):110–4. DOI: 10.1159/000474814.
28. Miller E.B., Eure G.R., Schellhammer P.E. Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. *Urology* 1993;42(1):26–30. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90329-9.
29. Herr H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1099–102. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1099.
30. Herr H.W., Whitmore W.F. Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management. *J Urol* 1987;138(2):292–4. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)43123-5.
31. Mommsen S., Jakobsen A., Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation – the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1989;125:115–20.
32. Schwartz C.B., Bekirov H., Melman A. Urothelial tumors of upper tract following treatment of primary bladder transitional cell carcinoma. *Urology* 1992;40(6):509–11. DOI: 10.1016/0090-4295(92)90404-K.
33. Chen S.S., Chen K.K., Lin A.T.L. et al. The significance of tumour grade in predicting disease progression in stage Ta transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1996;78(2):209–12. DOI: 10.1046/j.1464-410X.1996.10511.x.
34. Wright J.L., Hotaling J., Porter M.P. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J Urol* 2009;181(3):1035–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.168.
35. Rabbani F., Perrotti M., Russo P. et al. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. *J Clin Oncol* 2001;19(1):94–100. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.94.
36. Huguet-Pérez J., Palou J., Millán-Rodríguez F. et al. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2001;40(3):318–23. DOI: 10.1159/000049793.
37. De Torres Mateos J.A., Banus Gassol J.M., Palou Redorta J. et al. Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1987;138(1):49–51. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)42984-3.
38. Oldbring J., Gliberg I., Mikulowski P. et al. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* 1989;141(6):1311–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)41291-2.
39. Amar A.D., Das S. Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. *J Urol*

- 985;133(3):468–71.
DOI: 10.1016/S0022-5347(17)49028-8.
40. Mukamel E., Nissenkorn I., Glanz I. et al. Upper tract tumours in patients with vesico-ureteral reflux and recurrent bladder tumours. *Eur Urol* 1985;11(1):6–8. DOI: 10.1159/000472439.
 41. Annan A.C., Stevens K.A., Osunkoya A.O. Urothelial carcinoma involving the ureteral orifice: a clinicopathologic analysis of 93 cases. *Hum Pathol* 2017;65:101–6. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.04.018.
 42. Sanderson K.M., Cai J., Miranda G. et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007;177(6):2088–94. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.133.
 43. Seisen T., Peyronnet B., Dominguez-Escrig J.L. et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery *versus* radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016;70(6):1052–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.014.
 44. Cutress M.L., Stewart G.D., Tudor E.C.G. et al. Endoscopic *versus* laparoscopic management of noninvasive upper tract urothelial carcinoma: 20-year single center experience. *J Urol* 2013;189(6):2054–61. DOI: 10.1016/j.juro.2012.12.006.
 45. Fang D., Seisen T., Yang K. et al. A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy *versus* radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(11):1625–35. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.008.
 46. Lughezzani G., Burger M., Margulis V. et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012;62(1):100–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.030.
 47. Colin P., Ouzzane A., Pignot G. et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012;110(8):1134–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10960.x.
 48. Martin C., Leiser C.L., O'Neil B. et al. Familial cancer clustering in urothelial cancer: a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(5):527–33. DOI: 10.1093/jnci/djx237.
 49. Bumpus H.C. The Present methods and results of treating tumors of the bladder. *J Urol* 1929;21(3):371–80. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)73109-6.
 50. Rees R.W.M. The effect of transurethral resection of the intravesical ureter during the removal of bladder tumours. *Br J Urol* 1969;41(1):2–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1969.tb09900.x.
 51. Creta M., Mirone V., Di Meo S. et al. Endoscopic spatulation of the intramural ureter: a technique to prevent stenosis of the ureterovesical junction in patients undergoing resection of the ureteral orifice. *J Endourol* 2016;30(8):913–7. DOI: 10.1089/end.2016.0174.
 52. Новиков М.Е., Мелешко Н.А., Акопян И.Г. Тулиевый лазер при уротелиальной карциноме мочевого пузыря с распространением на устье мочеточника. *Онкоурология* 2020;16(3):198–204. [Novikov M.E., Meleshko N.A., Akopyan I.G. Tulium laser in urothelial carcinoma of the bladder with spread to the ostium of the ureter. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(3):198–204. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-198-204.
 53. Graham J.B. Electroresection injury of the ureteral orifice. *J Urol* 1961;86(5):539–47. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)65216-9.
 54. Kiss B., Furrer M.A., Wuethrich P.Y. et al. Stenting prior to cystectomy is an independent risk factor for upper urinary tract recurrence. *J Urol* 2017;198(6). DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.020.
 55. Hasan M.N., Rouprêt M., Keeley F. et al. Consultation on UTUC, Stockholm 2018 aspects of risk stratification: long-term results and follow-up. *World J Urol* 2019;37(11):2289–96. DOI: 10.1007/s00345-019-02739-1

Вклад авторов

А.И. Новиков: поиск публикаций по теме статьи, анализ опубликованных данных, написание текста статьи;
Р.В. Леоненков: поиск публикаций по теме статьи, анализ опубликованных данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
Д.Б. Темкин, М.В. Боровик, Е.С. Шпилея: поиск публикаций по теме статьи;
Н.В. Алферова: анализ опубликованных данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.I. Novikov: search for publications on the article's theme, analysis of published data, article writing;
R.V. Leonenkov: search for publications on the article's theme, analysis of published data, article writing, scientific editing of the article;
D.B. Temkin, M.V. Borovik, E.S. Shpilnya: search for publications on the article's theme;
N.V. Alferova: analysis of published data, article writing, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Леоненков / R.V. Leonenkov: <https://orcid.org/0000-0001-9710-2406>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.04.2021. Принята к публикации: 29.06.2021.

Article submitted: 02.04.2021. Accepted for publication: 29.06.2021.

Сравнительный фармакоэкономический анализ иммуноонкологических лекарственных препаратов при метастатическом уротелиальном раке

А.Г. Толкушин, Е.А. Лучинин, М.Э. Холонья-Волоскова

ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115184 Москва, Большая Татарская ул., 30

Контакты: Александр Геннадьевич Толкушин tolkushin@inbox.ru

Цель исследования – определить экономические и клинические последствия использования атезолизумаба при метастатическом уротелиальном раке по сравнению с пембролизумабом и ниволумабом.

Материалы и методы. Проведены оценка эффективности и безопасности лекарственных препаратов при уротелиальном раке на основании систематического поиска и обзора клинических исследований и анализ прямых медицинских затрат на лекарственные средства в соответствии с данными о ценах на них в рамках государственных закупок в г. Москве в 2019–2020 гг. и информацией о режимах использования лекарственных препаратов из официальных инструкций по медицинскому применению.

Результаты. В результате систематического поиска было отобрано 4, 4 и 7 клинических исследований эффективности ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба соответственно, а также 2 метаанализа. Полученные сведения об эффективности и безопасности рассматриваемых лекарственных препаратов не позволили выделить лекарственные препараты с большим или меньшим влиянием на выживаемость. В результате расчета стоимости курса терапии (в расчете на 3 мес) выявлено, что стоимость терапии атезолизумабом (935 тыс. руб.) на 7 % ниже по сравнению со стоимостью терапии пембролизумабом (1 млн руб.) и на 18 % ниже по сравнению со стоимостью терапии ниволумабом (1,136 млн руб.). Таким образом, при применении атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба может возникнуть экономия затрат бюджета, позволяющая обеспечить дополнительно терапией каждого 14-го или каждого 6-го пациента соответственно при условии фиксированного бюджета.

Заключение. Применение атезолизумаба при метастатическом уротелиальном раке приводит к экономии затрат бюджета или к возможности дополнительно пролечить больных с использованием иммуноонкологической терапии.

Ключевые слова: фармакоэкономическая оценка, клинико-экономическое исследование, анализ влияния на бюджет, уротелиальный рак мочевого пузыря, уротелиальный рак почек, уротелиальный рак мочеточников, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб

Для цитирования: Толкушин А.Г., Лучинин Е.А., Холонья-Волоскова М.Э. Сравнительный фармакоэкономический анализ иммуноонкологических лекарственных препаратов при метастатическом уротелиальном раке. Онкоурология 2021;17(2):112–27. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-112-127.

Comparative pharmacoeconomic analysis of biologicals used for metastatic urothelial carcinoma

A.G. Tolkushin, E.A. Luchinin, M.E. Holownia-Voloskova

Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 30 Bol'shaya Tatarskaya St., Moscow 115184, Russia

Contacts: Aleksandr Gennad'evich Tolkushin tolkushin@inbox.ru

Objective: to determine the economic and clinical consequences of using atezolizumab in metastatic urothelial cancer compared with pembrolizumab and nivolumab.

Materials and methods. An assessment of the effectiveness and safety of medicines for urothelial cancer was carried out on the basis of a systematic search and review of clinical studies and an analysis of direct medical costs for medicines from public procurement in Moscow in 2019–2020 and information from official instructions for medical use.

Results. Systematic search identifies 4, 4 and 7 clinical trials of nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab, respectively, as well as 2 meta-analyses. The obtained data on the efficacy and safety did not allow us to identify greater

or lesser effective options. Calculation of cost of three months therapy revealed that the cost of atezolizumab (935 thousand rubles) is 7 % lower vs. pembrolizumab (1 million rubles) and 18 % lower vs. nivolumab (1,136 million rubles). Thus, when using atezolizumab instead of pembrolizumab or atezolizumab, budget savings may occur, or allowing additional therapy to be provided to every 14th or every 6th patient, respectively within fixed budget.

Conclusion. The use of atezolizumab in metastatic urothelial cancer led to budget savings or the possibility of additional treatment coverage with immuno-oncological therapy.

Key words: Pharmacoeconomic assessment, cost-effectiveness study, budget impact analysis, urothelial cancer of the bladder, cancer of the kidneys, cancer of the ureters, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab

For citation: Tolokushin A.G., Luchinin E.A., Holownia-Voloskova M.E. Comparative pharmacoeconomic analysis of biologicals used for metastatic urothelial carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):112–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-112-127.

Введение

Уротелиальный (переходно-клеточный) рак/карцинома — злокачественное новообразование из клеток уротелия, которое представляет собой полиморфную ткань, включающую элементы плоского и цилиндрического эпителия, неоднородно выстилающую мочевые пути от почечных чашечек до мочеиспускательного канала (уретры). Таким образом, уротелиальный рак может быть представлен злокачественными новообразованиями верхних мочевыводящих путей — почечных лоханок (С65 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), мочеточника (С66) и нижних мочевыводящих путей — мочевого пузыря (С67) и мочеиспускательного канала (С68.0).

Наиболее часто встречается рак мочевого пузыря (около 70 % всех злокачественных новообразований мочевыделительной системы), при этом данная опухоль является более изученной и менее агрессивной по сравнению с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей [1]. В частности, инвазивные формы рака в момент установления диагноза встречаются у 60 % пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей и у 15–25 % пациентов с раком мочевого пузыря [2, 3].

Рак мочевого пузыря занимает 11-е место по распространенности среди всех онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют более 550 тыс. новых случаев заболеваемости данной патологией [4], в 2012 г. этот показатель был на уровне 430 тыс. случаев [5]. Заболеваемость раком мочевого пузыря в России также продолжает расти, помимо этого, отмечен рост числа больных с поздними стадиями, что говорит о поздней диагностике заболевания [6]. Для патологии характерны низкие показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), а на лечение поздних форм рака мочевого пузыря выделяют значительные средства. В настоящий момент продолжаются активные исследования по выявлению факторов риска в целях усовершенствования методов диагностики и раннего лечения [7]. Пик заболеваемости приходится на возраст 70–90 лет, в 3 раза чаще рак

мочевого пузыря встречается у мужчин, чем у женщин [8, 9].

Переходно-клеточные карциномы часто бывают мультифокальными, причем 30–40 % пациентов при постановке диагноза имеют более одной опухоли. Характер роста переходно-клеточных карцином может быть папиллярным, сидячим или *in situ*. Наиболее распространенной локализацией метастазирования переходно-клеточного рака вне таза являются кости (35 %), из них 40 % случаев приходится на позвоночник [10]. В основном (70 %) встречается папиллярный тип переходно-клеточных карцином [11].

Наиболее часто используется классификация Всемирной организации здравоохранения 1973 г. для переходно-клеточных карцином (папиллома, G₁, G₂ или G₃), несмотря на то что она была заменена в 2004 г. [12] для папиллярных типов (папиллярные неоплазмы с низким злокачественным потенциалом, low grade и high grade папиллярная карцинома).

Переходно-клеточный рак очень трудно поддается лечению. Лечение его локализованной стадии заключается в хирургической резекции опухоли, но довольно часто встречаются рецидивы. Некоторым пациентам вводят в мочевой пузырь митомицин либо в разовой дозе в ближайшем послеоперационном периоде (в течение 24 ч), либо через несколько недель после операции в 6-дозовом режиме [13].

Локализованные/ранние переходно-клеточные карциномы также можно лечить аппликациями БЦЖ-вакцины (бацилла Кальметта—Герена) непосредственно в мочевой пузырь еженедельно в течение 6 нед (индукционный курс) или 3 нед (поддерживающая/бустерная доза). Побочные эффекты включают небольшую вероятность развития системного туберкулеза или сенсibilизации пациента к БЦЖ, вызывая тяжелую непереносимость и возможное уменьшение объема мочевого пузыря из-за рубцевания [14].

У пациентов с признаками ранней мышечной инвазии также может быть выполнено радикальное лечение в виде цистопростатэктомии, обычно с биопсией лимфатических узлов. У таких пациентов петля

кишечника часто используется для создания неопузыря либо подвздошного канала, которые действуют как место для хранения мочи, прежде чем она будет удалена из организма через уретру либо через уростому соответственно [15].

Схемы химиотерапии 1-й линии при прогрессирующем или метастатическом переходном-клеточном раке состоят из гемцитабина и цисплатина или комбинации метотрексата, винбластина, адриамицина и цисплатина [16]. Таксаны и винфлулин были использованы в качестве терапии 2-й линии (после прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии).

Иммунотерапия такими препаратами, как пембролизумаб, ниволумаб или атезолизумаб, часто используется во 2-й линии при метастатической уротелиальной карцине, которая прогрессирует, несмотря на терапию гемцитабином и цисплатином или комбинацией метотрексата, винбластина, адриамицина и цисплатина [17].

В последние годы начали развиваться новые стратегии лечения метастатического уротелиального рака, включающие традиционную химиотерапию, иммунотерапию и таргетное воздействие. С учетом множества недавно одобренных лекарственных агентов парадигма лечения продолжает меняться, при этом проводимые исследования направлены на то, чтобы наилучшим образом включить эти препараты в текущую хорошо налаженную систему терапии или в новые комбинации с другими методами лечения при разных стадиях заболевания. С учетом отсутствия прогностических данных на лечебный ответ продолжают исследования, направленные на разработку биомаркеров или молекулярных профилей, которые могут оптимизировать выбор лечения пациентов [18].

Материалы и методы

Исследование включало 2 основных этапа:

- обзор и анализ клинических исследований;
- анализ прямых медицинских затрат и оценка влияния использования атезолизумаба на бюджет льготного лекарственного обеспечения.

Цель обзора клинических исследований — определение клинических преимуществ рассматриваемых лекарственных препаратов (ЛП).

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- выполнить поиск проведенных клинических исследований и опубликованных результатов;
- определить уровни изученности ЛП в клинических исследованиях у пациентов с уротелиальным раком;
- оценить клинические исследования по уровню доказательности, практической ценности;
- кратко описать проведенные клинические исследования;
- рассмотреть полученные в клинических исследованиях результаты, в частности по критериям ОВ и ВБП;

- оценить сопоставимость клинических исследований между собой и определить их особенности;
- сделать заключение о сравнительной эффективности и безопасности.

На первом этапе обзора был проведен поиск клинических исследований рассматриваемых ЛП в терапии уротелиального рака.

Поиск клинических исследований проводили по 2 базам данных: MedLine/PubMed и ClinicalTrials.gov.

В потоковой диаграмме PRISMA (ниволумаб) (рис. 1) отражены процесс поиска и отбор публикаций по ключевым словам “nivolumab” и “urothelial carcinoma”. В базе PubMed было найдено 25 научных работ, на портале ClinicalTrials.gov — 8. После удаления повторов к оставшимся 25 публикациям был применен фильтр по типу публикации (клиническое исследование, рандомизированное клиническое исследование, обзор литературы), что сократило количество найденных работ до 11. Из них были исключены еще 7 публикаций по следующим критериям: немецкий язык — 1, не соответствующий протокол — 1, исследования маркеров — 1, иная нозология — 2, неоадьювантная терапия — 1, иной препарат — 1. Результатом отбора стали 4 полнотекстовые статьи, которые и были включены в анализ.

Аналогичным образом происходил отбор публикаций, посвященных пембролизумабу (рис. 2). По поисковому запросу в базе PubMed по ключевым словам “pembrolizumab” и “urothelial carcinoma” было найдено 77 публикаций. На портале ClinicalTrials.gov по тем же ключевым словам — 22 научные работы. После удаления повторов к оставшимся 77 был применен фильтр по типу публикации (клиническое исследование, рандомизированное клиническое исследование, обзор литературы), что сократило количество найденных публикаций до 20, 16 из которых были исключены по следующим критериям: немецкий язык — 2, нет интересующего показателя эффективности — 1, иная терапия (новая комбинация, иная нозология) — 4, неоадьювантная терапия — 1, не является клиническим исследованием — 8. Таким образом, для дальнейшего рассмотрения были отобраны 4 полнотекстовые статьи, которые включены в описание.

Для отбора публикаций, посвященных атезолизумабу, был сформирован поисковый запрос по ключевым словам “atezolizumab” и “urothelial carcinoma” (рис. 3). В базе PubMed было найдено 63 научные работы, на портале ClinicalTrials.gov — 15. После удаления повторов к оставшимся 63 был применен фильтр по типу публикации (клиническое исследование, рандомизированное клиническое исследование, обзор литературы), что сократило количество публикаций до 23, 16 из которых были исключены по следующим критериям: немецкий язык — 1, неоадьювантная терапия — 1, исследование прогностических факторов и/или маркеров — 3, неклинические исследования — 10, исследование

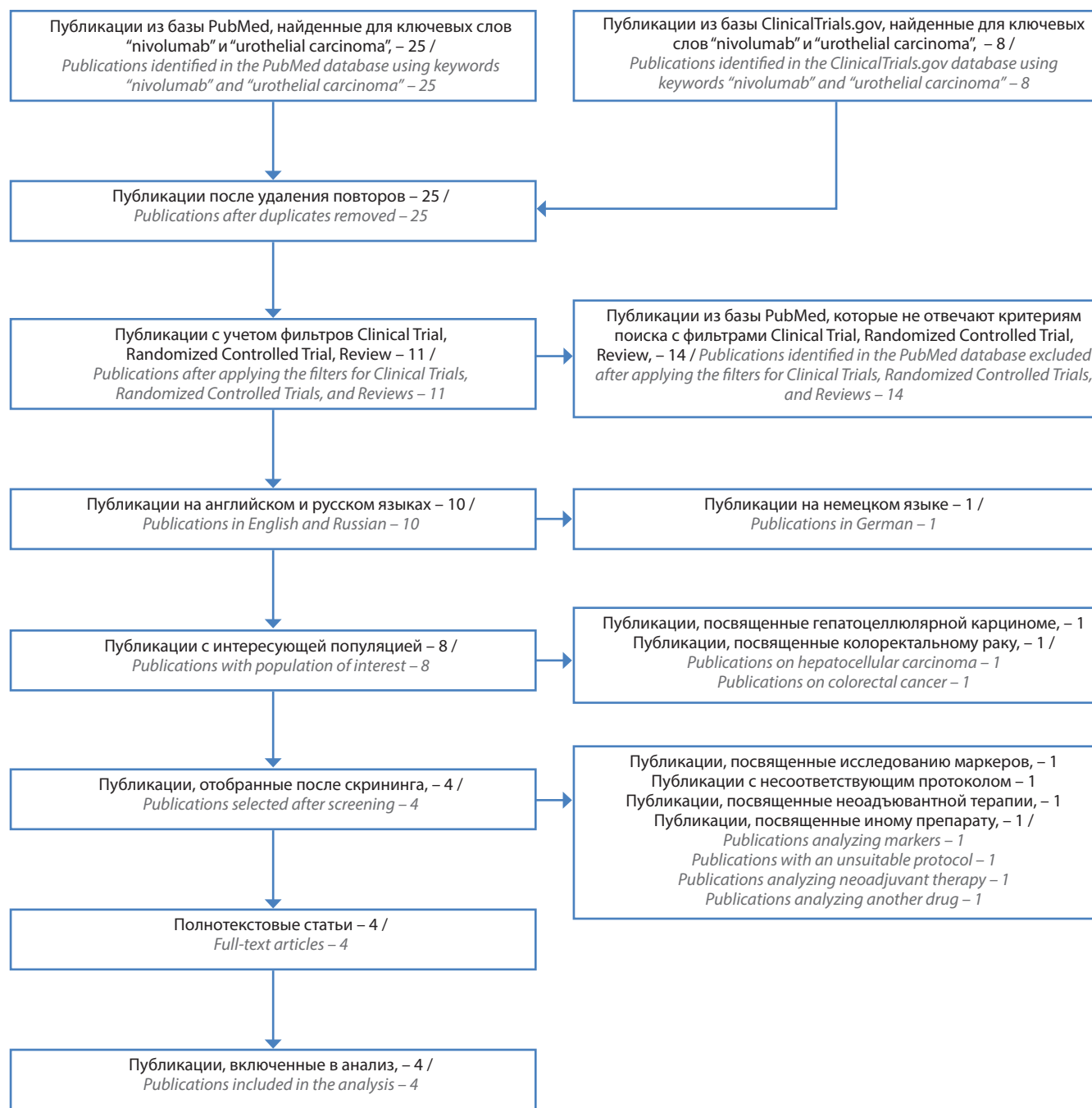


Рис. 1. Поточковая диаграмма (PRISMA) поиска, скрининга и отбора для анализа записей о проведенных клинических исследованиях ниволумаба при уротелиальном раке

Fig. 1. Flowchart (PRISMA) of search, screening, and selection of records of clinical trials analyzing the efficacy of nivolumab in patients with urothelial carcinoma

I фазы – 1. Таким образом, для дальнейшего рассмотрения было отобрано 7 полнотекстовых статей, которые включены в описание.

Цель анализа прямых медицинских затрат – определить размер экономии затрат бюджета в расчете на 1 пациента при использовании атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба.

Исходные данные о ценах: реальные цены ЛП в рамках закупок в г. Москве (данные Центра лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения г. Москвы). Режимы использования: официальные инструкции по применению.

На 1-м этапе анализа минимизации затрат определяли количество упаковок (флаконов) ЛП по формуле:

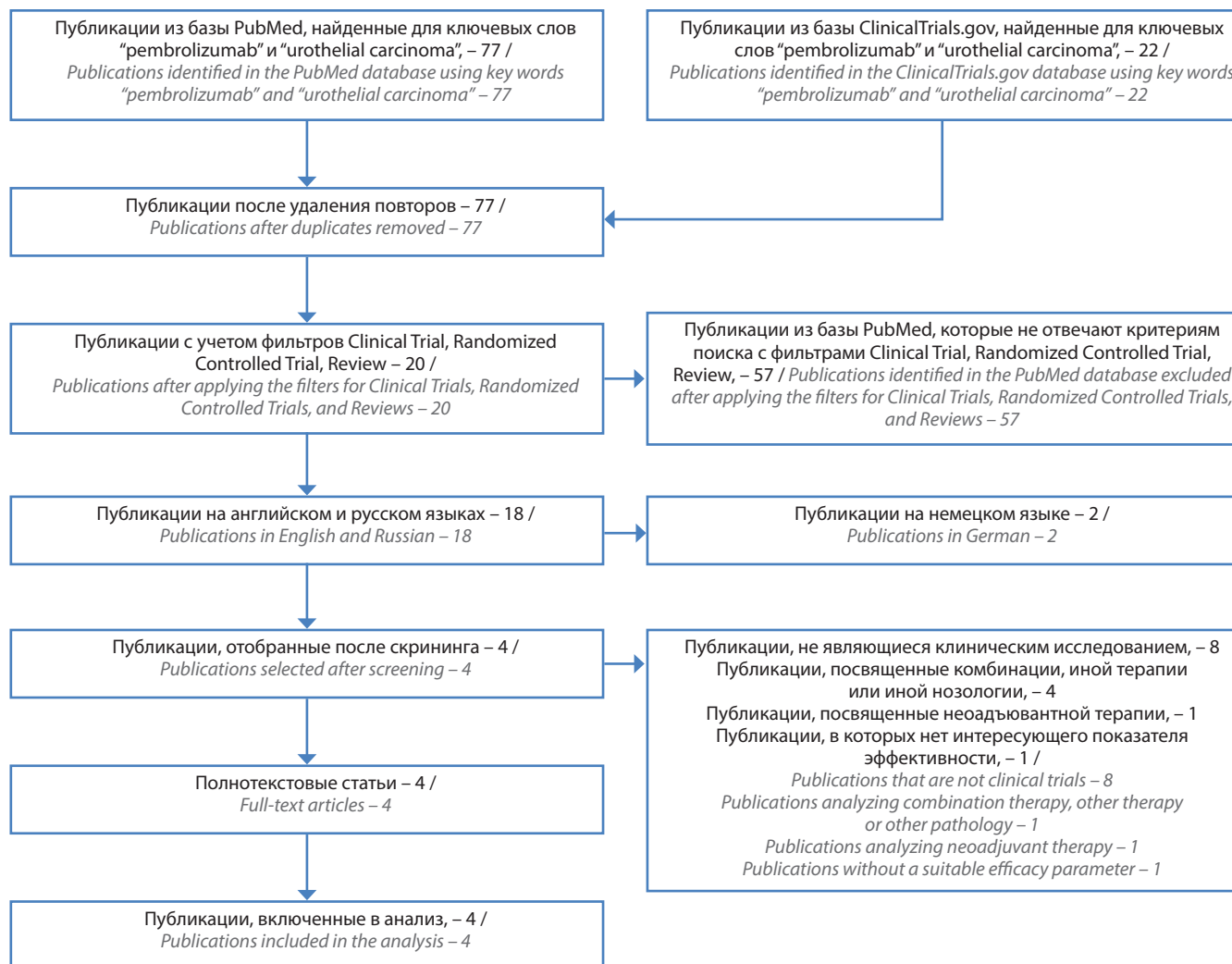


Рис. 2. Поточковая диаграмма (PRISMA) поиска, скрининга и отбора для анализа записей о проведенных клинических исследованиях пембролизумаба при уротелиальном раке

Fig. 2. Flowchart (PRISMA) of search, screening, and selection of records of clinical trials analyzing the efficacy of pembrolizumab in patients with urothelial carcinoma

$$K = \frac{D}{d} \times \frac{T}{t},$$

где К — количество упаковок; D — разовая доза (мг); d — доза (мг) в упаковке/флаконе; T — временной горизонт/длительность терапии (нед); t — временной интервал между приемом разовых доз (нед).

При расчете разовой дозы в случаях дозирования на единицу массы тела пациента в качестве средней массы тела принимали значение 75 кг.

Продолжительность курса терапии: использовали значение 3 мес в качестве эквивалентного. Этот временной горизонт анализа минимизации затрат был определен на основании данных о ВБП, отмеченных в ходе обзора клинических исследований. При этом

реальные значения ВБП в клинических исследованиях существенно колебались.

Допущение: ЛП предоставляются пациентам таким образом, что имеется возможность использования флакона без остатка (разделение содержимого).

На 2-м этапе анализа определяли цены ЛП. Цены получены из Государственного реестра цен на жизненно необходимые и важнейшие ЛП. Для ниволумаба имелось 2 дозировки (100 и 40 мг в упаковке/флаконе), однако стоимость одного условного миллиграмма действующего вещества была сопоставима (868,8 руб.) поэтому для расчетов использовали упаковку по 100 мг.

На заключительном этапе анализа минимизации затрат рассчитывали суммы экономии затрат при применении атезолизумаба вместо других ЛП, а также процент экономии затрат, достижимый при такой замене.

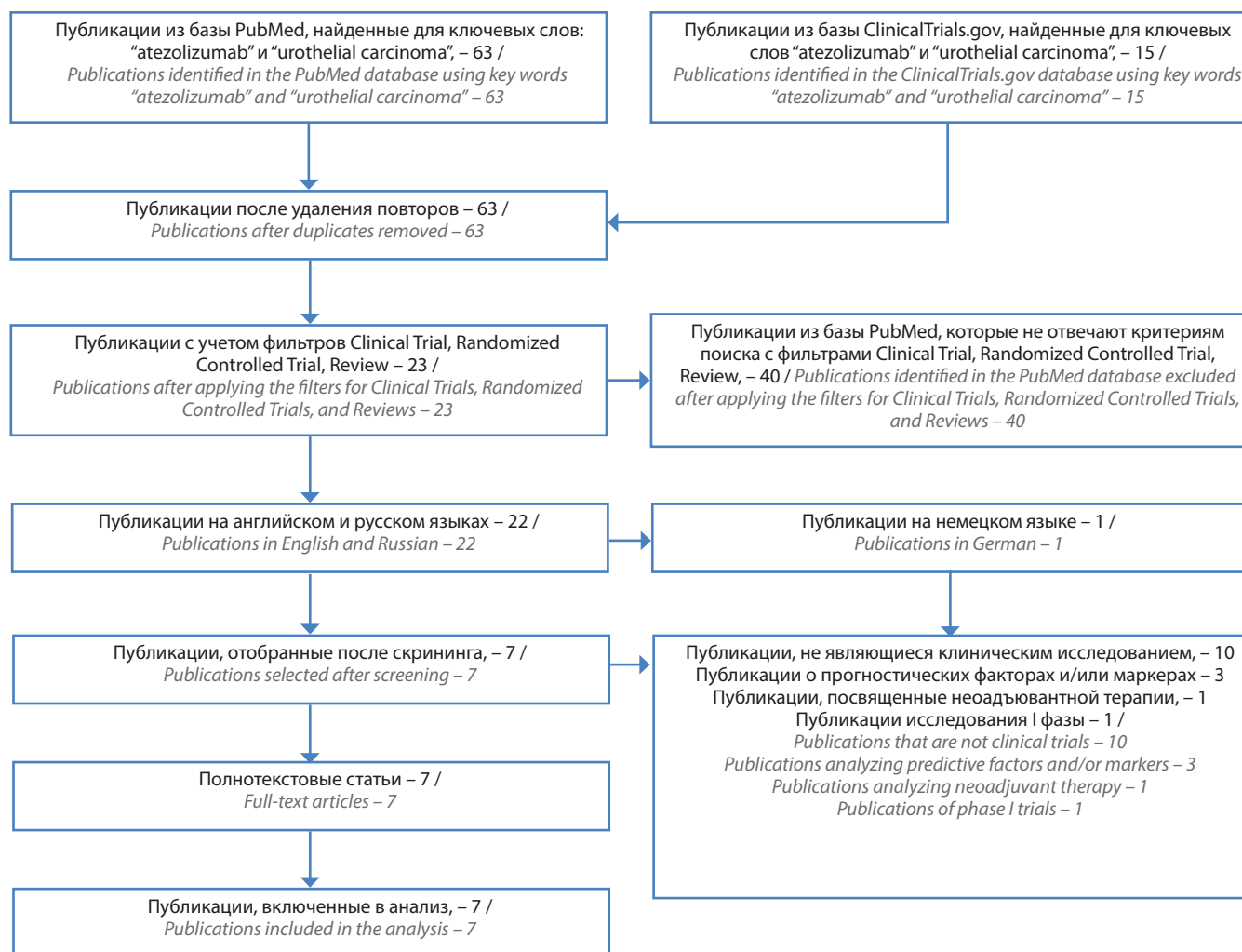


Рис. 3. Поточковая диаграмма (PRISMA) поиска, скрининга и отбора для анализа записей о проведенных клинических исследованиях атезолизумаба при уротелиальном раке

Fig. 3. Flowchart (PRISMA) of search, screening, and selection of records of clinical trials analyzing the efficacy of atezolizumab in patients with urothelial carcinoma

Результаты и обсуждение

Обзор клинических исследований

В результате поиска литературы и отбора было выявлено 4 работы, отражающие клинические исследования ниволумаба при уротелиальном раке, причем 2 из них — описание рандомизированных контролируемых исследований CheckMate032 и CheckMate275, 2 — описание продленного наблюдения за пациентами, включенными в эти рандомизированные контролируемые исследования.

В открытое клиническое исследование CheckMate032 (ClinicalTrials.gov — NCT01928394) [19] были включены взрослые пациенты (в возрасте ≥ 18 лет) с уротелиальной карциномой почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала в 16 центрах Финляндии, Германии, Испании, Великобритании и США в независимости от наличия экспрессии PD-L1.

При этом уровни экспрессии были оценены ретроспективно. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или прекращения лечения из-за неприемлемой токсичности либо по другим причинам, определенным протоколом, в зависимости от того, что произошло позже. Первичной конечной точкой был объективный ответ опухоли на проводимую терапию, оцениваемый исследователями. Общее число включенных пациентов составило 86, 78 из них получили по крайней мере 1 дозу препарата.

На момент обработки данных минимальный период наблюдения за пациентами составил 9 мес. Подтвержденный исследователями объективный ответ был достигнут у 19 (24,4 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 15,3–35,4) из 78 пациентов. Нежелательные явления

(НЯ) III–IV степени тяжести, связанные с лечением, имели место у 17 (22 %) из 78 пациентов. Наиболее распространенными НЯ были повышение уровней липазы (4 (5,1 %)), амилазы (3 (3,8 %)), усталость, макулопапулярная сыпь, одышка, снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов (по 2 (3 %)). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 36 (46,2 %) из 78 пациентов. Из 78 пациентов 2 (2,6 %) прекратили лечение из-за связанных с терапией НЯ (пневмонит IV степени и тромбоцитопения IV степени), впоследствии эти больные умерли. Таким образом, монотерапия ниволумабом была связана со значительным и длительным клиническим ответом, управляемым профилем безопасности у ранее леченых пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой.

Результаты продленного наблюдения за пациентами, включенными в исследование CheckMate032, были опубликованы в 2019 г. [20]. При этом помимо пациентов, получающих ниволумаб в монорежиме (группа NIVO3), часть пациентов были рандомизированы в группы комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб. Ипилимуаб назначали в дозе 1 мг/кг (группа NIVO3 + IPI1), а также в дозе 3 мг/кг, но в этом случае доза ниволумаба была снижена до 1 мг/кг (группа NIVO1 + IPI3). Пациенты этих групп после 4 доз комбинации в режиме 1 раз в 3 нед переходили на монотерапию ниволумабом в стандартном режиме (3 мг/кг 1 раз в 2 нед). В группу NIVO3 вошли 78 пациентов (минимальная продолжительность наблюдения за пациентами — от 37,7 мес), в группу NIVO3 + IPI1 — 104 пациента (наблюдение — от 38,8 мес), в группу NIVO1 + IPI3 — 92 пациента (наблюдение — от 7,9 мес). Частота ответов на терапию, оцененная с применением критериев RECIST v1.1 [21], составила 25,6; 26,9 и 38,0 % в группах NIVO3, NIVO3 + IPI1 и NIVO1 + IPI3 соответственно. Средняя продолжительность ответа составила >22 мес во всех группах. НЯ III–IV степени, связанные с лечением, наблюдались у 21 (26,9 %), 32 (30,8 %) и 36 (39,1 %) пациентов групп NIVO3, NIVO3 + IPI1 и NIVO1 + IPI3 соответственно. Пневмонит V степени, связанный с лечением, возник в группах NIVO3 и NIVO3 + IPI1 по 1 случаю. Результаты продленного наблюдения за пациентами, у которых был использован ниволумаб, продемонстрировали его устойчивую противоопухолевую активность как в монотерапии, так и в комбинации с ипилимуабом. В группе NIVO1 + IPI3 обнаружена наибольшая противоопухолевая активность.

Другое крупное клиническое исследование ниволумаба при уротелиальном раке — CheckMate275 (ClinicalTrials.gov — NCT02387996) [22]. В это исследование были включены взрослые пациенты (в возрасте ≥18 лет) со статусом ECOG 0–1, с метастатической или хирургически нерезектабельной уротелиальной

карциномой, которая прогрессировала или рецидивировала, несмотря на предыдущее лечение по крайней мере одним режимом химиотерапии на основе платины. Первичной конечной точкой был общий объективный ответ, а также объективный ответ отдельно у пациентов с опухолями, экспрессирующими PD-L1 (≥5 и ≥1 %). Всего в исследование были включены 270 пациентов из 63 центров в 11 странах, которые получали ниволумаб. Медиана наблюдения составила 7,00 (2,96–8,77) мес. Подтвержденный объективный ответ был достигнут у 52 (19,6 %; 95 % ДИ 15,0–24,9) из 265 релевантных пациентов, а также:

- у 23 (28,4 %; 95 % ДИ 18,9–39,5) из 81 пациента с экспрессией PD-L1 ≥5 %;
- у 29 (23,8 %; 95 % ДИ 16,5–32,3) из 122 пациентов с экспрессией PD-L1 ≥1 %;
- у 23 (16,1 %; 95 % ДИ 10,5–23,1) из 143 пациентов с экспрессией PD-L1 <1 %.

Связанные с лечением НЯ III–IV степени тяжести имели место у 48 (18 %) из 270 пациентов. Чаще всего регистрировали усталость III степени и диарею, которые возникли у 5 пациентов. С проводимой терапией были ассоциированы 3 летальных исхода (пневмонит, острая дыхательная недостаточность и сердечно-сосудистая недостаточность). Монотерапия ниволумабом обеспечивала значимую клиническую эффективность, независимо от экспрессии PD-L1, и была связана с приемлемым профилем безопасности у ранее леченых пациентов с метастатической или хирургически нерезектабельной уротелиальной карциномой.

В продолжение этого исследования в 2019 г. были опубликованы результаты двухлетнего анализа с дополнительным выделением субпопуляции пациентов из Японии [23], а также анализа дополнительных критериев эффективности во взаимосвязи с анализом биомаркеров [24].

В двухлетнем анализе первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа, подтвержденная слепым независимым исследовательским комитетом по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST v1.1). Вторичные конечные точки включали ВБП, также оцениваемую независимым комитетом, и ОВ. Минимальный срок наблюдения составил 33,7 мес. В этот анализ были включены 270 пациентов. В общей популяции частота объективного ответа на терапию соответственно составила 20,4 %; медиана ВБП — 1,9 (95 % ДИ 1,9–2,3), медиана ОВ — 8,6 (95 % ДИ 6,1–11,3). НЯ III–IV степени тяжести, связанные с лечением, имели место у 61 (22,6 %) пациента из общей популяции. В целом ниволумаб продолжает оставаться эффективным в долгосрочной перспективе.

Эффективность и безопасность **пембролизумаба** были изучены отдельно при его применении во 2-й линии терапии (KEYNOTE-045), а также в 1-й линии (KEYNOTE-052).

В открытое международное исследование III фазы KEYNOTE-045 (ClinicalTrials.gov — NCT02256436) [25] были включены 542 пациента с прогрессирующим рецидивирующим уротелиальным раком, которые получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед ($n = 270$) или химиотерапию на выбор: паклитаксел (175 мг/м² 1 раз в 3 нед), доцетаксел (75 мг/м² 1 раз в 3 нед) или винфлулин (320 мг/м² 1 раз в 3 нед) ($n = 272$). Первичными конечными точками были ОВ и ВБП (по критериям RECIST v1.1), которые оценивались среди всех пациентов и среди пациентов с экспрессией PD-L1 (по проценту PD-L1-экспрессирующих опухолевых и инфильтрирующих иммунных клеток относительно общего числа опухолевых клеток) ≥ 10 %. Медиана ОВ в общей популяции составила 10,3 мес (95 % ДИ 8,0–11,8) в группе пембролизумаба по сравнению с 7,4 мес (95 % ДИ 6,1–8,3) в группе химиотерапии (отношение рисков (ОР) смерти 0,73; 95 % ДИ 0,59–0,91; $p = 0,002$). Медиана ОВ среди пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 10 % составила 8,0 мес (95 % ДИ 5,0–12,3) в группе пембролизумаба по сравнению с 5,2 мес (95 % ДИ 4,0–7,4) в группе химиотерапии (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,37–0,88; $p = 0,005$). Не выявлено достоверной межгрупповой разницы в продолжительности ВБП в общей популяции (ОР смерти или прогрессирования заболевания 0,98; 95 % ДИ 0,81–1,19; $p = 0,42$), а также среди пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 10 % (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,61–1,28; $p = 0,24$). В группе пембролизумаба было зарегистрировано меньше связанных с лечением НЯ любой степени тяжести, чем в группе химиотерапии (60,9 % против 90,2 %). Кроме этого, в группе пембролизумаба было зарегистрировано меньше НЯ III, IV или V степеней тяжести, чем в группе химиотерапии (15,0 % против 49,4 %). Таким образом, пембролизумаб ассоциировался со значительно более длительной ОВ и более низкой частотой побочных эффектов, связанных с лечением, чем химиотерапия в качестве лечения 2-й линии при платинорезистентной прогрессирующей уротелиальной карциноме.

Результаты последующего долгосрочного (медиана 27,7 мес) наблюдения за пациентами, включенными в исследование KEYNOTE-045, представлены отдельно [26]. Медианы 1- и 2-летней ОВ были выше при применении пембролизумаба (44,2 и 26,9 % соответственно), чем химиотерапии (29,8 и 14,3 % соответственно). Показатели ВБП не различались между группами лечения, однако 1- и 2-летние показатели ВБП были выше при применении пембролизумаба. Объективная частота ответов также была выше при использовании пембролизумаба (21,1 % против 11,0 %). Пембролизумаб по сравнению с химиотерапией имел более низкую вероятность связанных с лечением НЯ любой степени (62,0 % против 90,6 %) и степени $\geq$ III (16,5 % против 50,2 %).

Пембролизумаб также был исследован при назначении в 1-й линии терапии в случаях непереносимости

платиносодержащих ЛП, например по причине дисфункции почек (ClinicalTrials.gov — NCT02335424; KEYNOTE-052) [27]. Пациенты получали внутривенно пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед. Первичной конечной точкой был объективный ответ (доля пациентов, достигших полного или частичного ответа) у всех пациентов и у пациентов со статусом экспрессии PD-L1. Экспрессию PD-L1 оценивали в опухолевых и иммунных клетках из биоптатов опухоли, полученных при включении в исследование. Активность и безопасность были проанализированы у всех пациентов, получавших хотя бы 1 дозу пембролизумаба.

В исследование были включены 374 пациента, и 370 пациентов получили по крайней мере 1 дозу пембролизумаба. Частота объективного ответа на терапию составила 24 % (89 из 370 пациентов; 95 % ДИ 20–29 %). Экспрессия PD-L1 на уровне 10 % точки отсечения была связана с более высокой частотой ответа на терапию пембролизумабом. В случае экспрессии PD-L1 ≥ 10 % частота объективного ответа составила 38 % (42 из 110 пациентов; 95 % ДИ 29–48 %). Наиболее частыми НЯ III–IV степени тяжести, связанными с лечением, были усталость (2 %), повышение уровня щелочной фосфатазы (1 %), колит и мышечная слабость (1 %). Серьезные НЯ, связанные с лечением, имели 36 (10 %) из 370 пациентов. Среди 370 пациентов 17 (5 %) больных умерли от НЯ, не связанных с лечением, и 1 пациент умер от НЯ, связанных с лечением (миозит в дополнение к тиреоидиту III степени, гепатиту III степени, пневмонии III степени и миокардиту IV степени). Полученные результаты позволили сделать заключение о перспективности использования пембролизумаба у пациентов с раком уротелия, которым химиотерапия не показана.

Атезолизумаб был изучен в нескольких клинических исследованиях.

В 1-й линии атезолизумаб был рассмотрен у ранее не леченых пациентов и пациентов, которым не показан цисплатин, в клиническом исследовании IMvigor210 — когорта 1 (ClinicalTrials.gov — NCT02951767) [28]. Медиана ОВ составила 16,3 мес при лечении атезолизумабом ($n = 119$). Частота общего ответа достигла 24 % в общей популяции пациентов (95 % ДИ 16–32), а полного ответа — 8 %. Медиана длительности ответа не была достигнута на момент среза данных 29,3 мес (30,4 — не достигнуто), демонстрируя длительные эффекты с препаратом атезолизумаб. Двухлетняя выживаемость пациентов составила 41 %.

После завершения исследования эффективности и безопасности атезолизумаба у пациентов, получавших препараты платины для терапии местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (IMvigor210), пациенты могли продолжать прием атезолизумаба. Пациенты, которые продолжали прием атезолизумаба, несмотря на прогрессию опухоли, были описаны отдельно [29]. Всего были

проанализированы данные 220 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания. Из них 137 продолжали прием атезолизумаба, 19 получали другую системную терапию и 64 не получали дальнейшей системной терапии. По сравнению с теми, кто прекратил прием атезолизумаба, пациенты, продолжающие лечение атезолизумабом после прогрессирования заболевания, с большей вероятностью имели исходный статус ECOG 0 (43,1 % против 31,3 %), с меньшей вероятностью имели исходные метастазы в печени (27,0 % против 41,0 %) и с большей вероятностью имели начальный ответ на терапию атезолизумабом (11,7 % против 1,2 %). У 5 (3,6 %) пациентов, продолжавших прием атезолизумаба после прогрессирования заболевания, наблюдался ответ на терапию. Медиана ОВ после прогрессирования составила 8,6 мес у пациентов, продолжавших лечение атезолизумабом, 6,8 мес у пациентов, получавших другое лечение, и 1,2 мес у пациентов, не получавших дальнейшего лечения. Частота НЯ в целом была одинаковой до и после прогрессирования заболевания.

Еще одно крупное ($n = 1213$) клиническое исследование, в котором атезолизумаб был рассмотрен в качестве 1-й линии терапии в комбинации с химиотерапией, — IMvigor130 (ClinicalTrials.gov — NCT02807636) — многоцентровое (221 центр из 35 стран) плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы [30]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: группа А — атезолизумаб + химиотерапия на основе платины ($n = 451$); группа В — монотерапия атезолизумабом ($n = 362$); группа С — плацебо + химиотерапия на основе платины ($n = 400$). Пациенты получали 21-дневные циклы гемцитабина (1000 мг/м^2 площади поверхности тела, внутривенно в 1-й и 8-й дни каждого цикла) + карбоплатин (площадь под кривой $4 \times 5 \text{ мг/мл}$ в мин, внутривенно) либо цисплатин (70 мг/м^2 площади поверхности тела, внутривенно) в 1-й день каждого цикла с атезолизумабом (1200 мг , внутривенно в 1-й день каждого цикла), либо плацебо. Пациенты группы В получали 1200 мг атезолизумаба, вводимого внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Медиана ОВ составила 16,0 (95 % ДИ 13,9–18,9) мес в группе А по сравнению с 13,4 (95 % ДИ 12,0–15,2) мес в группе С. Медиана ВБП была статистически значимо выше в группе комбинированной терапии (на момент отсечения данных для представления 11,8 мес) и составила 8,2 мес (95 % ДИ 6,5–8,3) в группе А и 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) в группе С (стратифицированное ОР 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,96; $p = 0,007$). Медиана ОВ составила 15,7 (95 % ДИ 13,1–17,8) мес в группе В против 13,1 (95 % ДИ 11,7–15,1) мес в группе С (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,83–1,24). Частота общего ответа в группе монотерапии при экспрессии PD-L1 (IC2/3) составила 39 %, медиана ОВ на период анализа не была достигнута (95 % ДИ 17,7–не достигнуто). НЯ, которые привели к отмене любого препарата, имели место

у 156 (34 %) пациентов группы А, у 22 (6 %) пациентов группы В и у 132 (34 %) пациентов группы С. Связанные с лечением НЯ III–IV степени тяжести были зафиксированы у 367 (81 %) пациентов группы А, у 315 (81 %) пациентов группы С и у 54 (15 %) пациентов группы В, демонстрируя, что комбинирование атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией не увеличивает токсичность такого подхода по сравнению со стандартным. Монотерапия препаратом атезолизумаб подтвердила известный профиль безопасности, характерный для препарата атезолизумаб.

Также было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы IMvigor211 (ClinicalTrials.gov — NCT02302807) в 217 центрах [31], в котором пациенты (в возрасте ≥ 18 лет) с метастатической уротелиальной карциномой, с прогрессированием после химиотерапии на основе платины были рандомизированы (1:1) для получения атезолизумаба 1200 мг либо химиотерапии (на выбор лечащего врача предложены: винфлуниин 320 мг/м^2 , паклитаксел 175 мг/м^2 или доцетаксел 75 мг/м^2) внутривенно каждые 3 нед. Рандомизация была стратифицирована по экспрессии PD-L1 (< 1 % (IC0), от ≥ 1 до < 5 % (IC1), а также ≥ 5 % (IC2/3) опухольинфильтрирующих иммунных клеток), типу химиотерапии (винфлуниин или таксаны), метастазам в печени (наличие или отсутствие) и количеству прогностических факторов (отсутствие, наличие 1, 2 или 3). Всего в исследование был включен 931 пациент. В популяции IC2/3 ($n = 234$) ОВ достоверно не различалась между группами атезолизумаба и химиотерапии (медиана 11,1 мес (95 % ДИ 8,6–15,4) против 10,6 мес (95 % ДИ 8,4–12,2); стратифицированное ОР 0,87; 95 % ДИ 0,64–1,17; $p = 0,41$), что не допускает их дальнейшего формального статистического анализа. Подтвержденные показатели объективного ответа были сходны между группами лечения в популяции IC2/3: объективный ответ имели 26 (23 %) из 113 пациентов группы атезолизумаба по сравнению с 25 (21,6 %) из 116 пациентов группы химиотерапии. Продолжительность ответа была численно больше в группе атезолизумаба, чем в группе химиотерапии (медиана 15,9 мес (95 % ДИ 10,4–не достигнуто) против 8,3 мес (95 % ДИ 5,6–13,2)). У пациентов, получавших атезолизумаб, было зарегистрировано значимо меньше НЯ III–IV степени тяжести, связанных с лечением, чем у тех, кто получал химиотерапию (99 (22 %) из 459 против 190 (43 %) из 443 пациентов), и вдвое меньше НЯ, приводящих к прекращению лечения (43 (9 %) против 79 (18 %) пациентов).

В другом клиническом исследовании атезолизумаб был изучен у сильно предлеченных пациентов (в качестве 3-й и более поздних линий терапии). Медиана наблюдения — 37,8 (0,7–44,4) мес. В исследование были включены 95 пациентов. Атезолизумаб в качестве терапии 3-й линии или выше получали 45 (47 %) пациентов.

пациентов. Связанные с лечением НЯ III–IV степени тяжести, в основном в течение 1-го года лечения, отмечены у 9 (9 %) пациентов; в дальнейшем серьезных НЯ не наблюдалось. По причине НЯ прекратил лечение 1 (1 %) пациент. Случаев смерти, связанных с лечением, не было. Ответ на терапию наблюдали у 26 % (95 % ДИ 18–36 %) пациентов. Медиана продолжительности ответа составила 22,1 мес (от 2,8 до >41,0 мес). Медиана ВБП составила 2,7 мес (95 % ДИ 1,4–4,3 мес); медиана ОВ – 10,1 мес (95 % ДИ 7,3–17,0 мес); 3-летняя ОВ – 27 % (95 % ДИ 17–36 %). Ответ наблюдался у 40 % (95 % ДИ 26–55 %; $n = 40$) и 11 % (95 % ДИ 4–25 %; $n = 44$) пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5 % на опухольинфильтрирующих иммунных клетках (IC2/3) или < 5 % (IC0/1) соответственно. Медиана ОВ у пациентов с IC2/3 и IC0/1 составила 14,6 мес (95 % ДИ от 9,0 мес до не поддающихся оценке) и 7,6 мес (95 % ДИ 4,7–13,9 мес) соответственно [32].

Атезолизумаб также был изучен в качестве 2-й линии терапии после прогрессирования опухоли на фоне применения платиносодержащих схем химиотерапии у пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) с неоперабельной местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой (ClinicalTrials.gov – NCT02108652) [33]. Пациенты получали внутривенно атезолизумаб 1200 мг каждые 3 нед. В исследование были включены 315 пациентов. Из них 310 пациентов получали лечение атезолизумабом (5 включенных в исследование пациентов позже не соответствовали критериям и не получали исследуемый препарат). Состояние экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих иммунных клетках (ICs) в микроокружении опухоли определялось процентом PD-L1-положительных иммунных клеток: IC0 (< 1 %), IC1 (≥ 1 %, но < 5 %) и IC2/3 (≥ 5 %). Первичный анализ (отсечение данных 5 мая 2015 г.) показал, что по сравнению с историческим контролем общая частота ответа составила 10 %, лечение атезолизумабом привело к значительному увеличению объективной частоты ответа по критериям RECIST v1.1 для каждой заранее определенной группы иммунных клеток (IC2/3: 27 % (95 % ДИ 19–37); $p < 0,0001$; IC1/2/3: 18 % (95 % ДИ 13–24); $p = 0,0004$) и у всех пациентов (15 % (95 % ДИ 11–20); $p = 0,0058$). При более длительном наблюдении частота объективного ответа составила 28 % (95 % ДИ 19–38) в группе IC2/3, 19 % (95 % ДИ 14–25) в группе IC1/2/3 и 16 % (95 % ДИ 12–20) в целом у всех 310 пациентов. При медиане наблюдения 11,7 мес (95 % ДИ 11,4–12,2) текущие ответы были зафиксированы у 38 (84 %) из 45 респондентов. Повышенные уровни экспрессии PD-L1 на иммунных клетках были связаны с повышенным ответом. Дополнительный анализ результатов исследования показал, что TCGA и мутационная нагрузка независимо предсказывают ответ на терапию атезолизумабом. Связанные с лечением НЯ III–IV степени, из которых усталость была наиболее

распространенным (у 5 (2 %) пациентов), имели место у 50 (16 %) из 310 пролеченных пациентов. У 15 (5 %) из 310 пациентов наблюдались иммуноопосредованные НЯ III–IV степени, причем наиболее частыми были пневмонит, повышение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, сыпь и одышка. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая смерти, связанного с лечением.

Систематические обзоры и метаанализы. Один из наиболее целостных обзоров клинических исследований рассматриваемых препаратов был опубликован в 2018 г. [34]. В этом обзоре обобщены самые последние данные об одобренных ингибиторах контрольных точек, используемых в настоящее время для лечения прогрессирующего рака мочевого пузыря. Подробно рассмотрены ранние и поздние фазы испытаний 5 ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб (дурвалумаб и авелумаб не имеют регистрации по данным показаниям на территории России)) при распространенном раке мочевого пузыря. Этот обзор также описывает потенциальное применение ингибиторов PD-1/PD-L1 в адьювантных и неоадьювантных режимах при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, а также при лучевой терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В результате систематического анализа авторами выявлено, что рассмотренные ингибиторы контрольных точек (ингибиторы PD-1 и PD-L1) имеют сходные профили эффективности и безопасности при метастатическом платинорефрактерном раке мочевого пузыря, но различаются по дозе, частоте необходимого применения и стоимости. Например, по показателю, который наиболее часто оценивается в клинических исследованиях, — частоте объективного ответа на проводимую терапию — рассматриваемые ЛП не различались (рис. 4). Однако только пембролизумаб показал превосходство над стандартной химиотерапией в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы. Авторы акцентируют на отсутствии консенсуса относительно полезности тестирования PD-L1 в качестве прогностического биомаркера, поскольку у пациентов без экспрессии PD-L1 также получены сведения об эффективности рассматриваемых ЛП.

Еще один крупный метаанализ проводился в целях сравнительного изучения безопасности ингибиторов иммунных контрольных точек (ингибиторов PD-1 и PD-L1). По данным метаанализа 125 клинических исследований, включившего 20128 пациентов, применение ингибиторов PD-1 было связано с более высокой частотой НЯ III степени тяжести и более по сравнению с терапией ингибиторами PD-L1. Риск развития НЯ III степени тяжести и выше на фоне терапии ингибиторами PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) на 58 % выше (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,00–2,54), чем при использовании ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) [35].

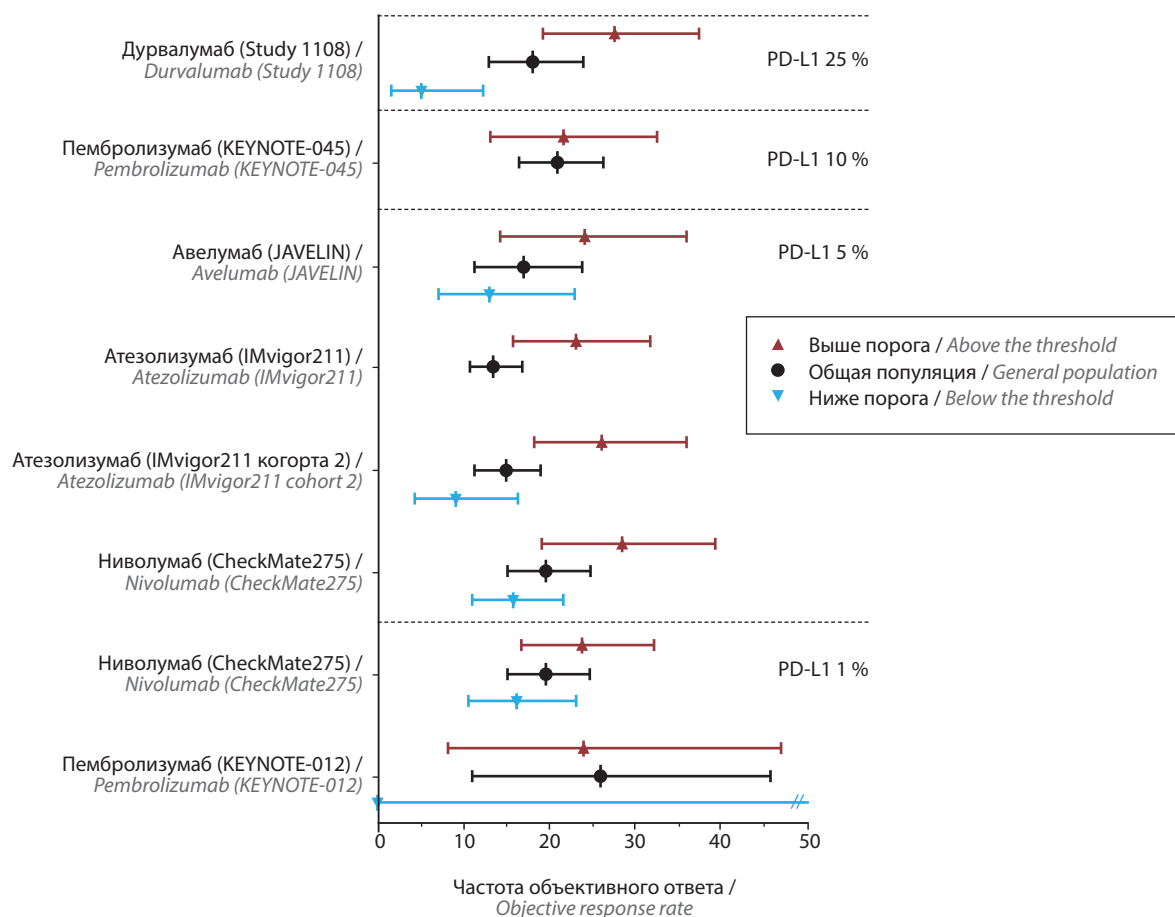


Рис. 4. Результаты сравнительной оценки лекарственных препаратов по критерию частоты объективного ответа с порогом отсечения уровня экспрессии PD-L1 (из источника [34])

Fig. 4. Results of comparison of drugs by their objective response rates with a cutoff value for PD-L1 expression (from the source [34])

В результате проведенного обзора клинических исследований рассматриваемых ЛП сделано заключение об отсутствии возможности сопоставления их результатов непосредственно (табл. 1). При этом полученные в клинических исследованиях показатели выживаемости могут быть рассмотрены отдельно. Метаанализы продемонстрировали сопоставимую эффективность ингибиторов PD-1 и PD-L1 при лучшей переносимости и безопасности ингибиторов PD-L1.

Анализ минимизации затрат

В результате расчета количества упаковок выявлено, что на 3-месячный курс терапии необходимо 4,33; 6,50 и 14,625 упаковки атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба соответственно. Регистрационные цены упаковок — 215 930, 154 977 и 77 691 руб/упаковка соответственно. Сумма затрат бюджета составила 934 977, 1 007 353 и 1 136 235 руб. соответственно (табл. 2).

Экономия затрат при применении атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба в расчете

на 3 мес терапии составила 72 376,46 и 201 258,70 руб. соответственно. Таким образом, сумма прямых медицинских затрат бюджета на эквивалентную курсовую дозу сократилась на 7 и 18 % соответственно. При условии фиксированного бюджетного финансирования за указанный временной интервал при применении атезолизумаба вместо пембролизумаба или ниволумаба может быть пролечено соответственно 7 и 18 пациентов на 100 пациентов. Таким образом, каждый 14-й пациент или каждый 6-й пациент может быть пролечен дополнительно в рамках фиксированного выделенного бюджета.

Оценка влияния использования атезолизумаба на бюджет лекарственного обеспечения (на примере г. Москвы).

В условиях реальной клинической практики возможен постепенный переход от применения одного препарата к использованию другого.

Для исходного (базового) сценария оценки влияния на бюджет размер целевой популяции пациентов

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в рассмотренные клинические исследования
Table 1. Characteristics of patients included in the clinical trials analyzed

Препарат Drug	Исследование Study	Число паци- ентов Number of pati- ents	Средний возраст (диапа- зон), лет Mean age (range), years	Статус по шкале ECOG, n (%) ECOG performance status, n (%)				Уровень экспрес- сии PD-L1, n (%) PD-L1 expression level, n (%)			Первичная локализация опухоли, n (%) Primary tumor location, n (%)		Метастази- рование, n (%) Metastasis, n (%)	Локализация метастазов, n (%) Location of metastases, n (%)		
				0	1	2	3	IC0	IC1	IC2/3	верхние мочевыводя- щие пути upper urinary tract	нижние мочевыводя- щие пути lower urinary tract		только лимфатиче- ские узлы only lymph nodes	висцераль- ная локали- зация visceral metastases	печень liver
Пембро- лизумаб Pembro- lizumab	A. Balar et al., 2017 [27]	370	74 (34–94)	80 (22)	133 (36)	156 (42)	1 (<1)	–	–	–	69 (19)	300 (81)	–	51 (14)	315 (85)	78 (21)
	J. Bellmunt et al., 2017 [25]	270	67 (29–88)	119 (44,1)	143 (53,0)	2 (0,7)	6 (2,2)	–	–	–	–	232 (85,9)	–	–	240/269 (89,2)	91/270 (33,7)
Атезо- лизумаб Atezo- lizumab	M. Gasky et al., 2020 (IMvigor130) [30]	362	67 (32–74)	157 (43)	174 (48)	31 (9)	–	114 (31)	160 (44)	88 (24)	89 (25)	271 (75)	319 (88)	70 (19)	201 (56)	85 (23)
	T. Powles et al., 2018 (IMvigor211) [31]	467	67 (33–88)	218 (47)	249 (53)	–	–	–	–	116 (24)	126 (27)	333 (71)	425 (91)	54 (12)	361 (77)	138 (30)
	A. Balar et al., 2017 [28]	119	73 (51–92)	–	–	24 (20)	–	39 (33)	48 (40)	32 (27)	33 (28)	85 (71)	110 (92)	31 (26)	78 (66)	25 (21)
Ниволу- маб Nivo- lumab	J. Rosenberg et al., 2016 [33]	310	66 (32–91)	117 (38)	193 (62)	–	–	103 (33)	107 (34)	100 (32)	65 (21)	235 (76)	–	43 (14)	243 (78)	96 (31)
	P. Sharma et al., 2016 [19]	78	65,5 (31–85)	42 (54)	36 (46)	–	–	42 (62,7)	11 (16,4)	14 (20,9)	–	–	–	13 (17)	61 (78)	20 (26)
	P. Sharma et al., 2017 [22]	270	66 (38–90)	145 (54)	125 (46)	–	–	143 (54)	41 (15,5)	81 (30,5)	–	–	–	43 (16)	227 (84)	75 (28)

Таблица 2. Исходные данные и результаты расчета анализа минимизации затрат

Table 2. Baseline parameters and results of cost-minimization analysis

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Дозировка Dosage	Режим применения Treatment regimen	Количество флаконов (упаковок) на 3 мес (91 дней; 13 нед), шт Number of vials (packages) for 3 months (91 days; 13 weeks)	Цена упаковки, руб. Price per package, rub.	Стоимость терапии на 3 мес, руб. Cost of therapy for 3 months, rub.
Атезолизумаб Atezolizumab	Флакон 20 мл (1200 мг) 20 mL vial (1200 mg)	1200 мг каждые 3 нед 1200 mg every 3 weeks	4,33	215 930,09	934 977,2897
Пембролизумаб Pembrolizumab	Флакон 4 мл (100 мг) 4 mL vial (100 mg)	75 кг × 2 мг/кг = 150 мг/пациент/прием каждые 3 нед 75 kg × 2 mg/kg = 150 mg/patient every 3 weeks	6,50	154 977,50	1 007 353,75
Ниволумаб Nivolumab	Флакон 10 мл (100 мг) 10 mL vial (100 mg)	75 кг × 3 мг/кг = 225 мг/пациент/прием каждые 2 нед 75 kg × 3 mg/kg = 225 mg/patient every 2 weeks	14,625	77 691,35	1 136 235,994

с уротелиальным раком, которым показано применение иммуноонкологических препаратов на территории г. Москвы, был ограничен фактическими данными за 2019 г. Число пациентов составило 54. Из них 15 больных получали атезолизумаб, 14 — пембролизумаб и 25 — ниволумаб.

В рамках альтернативного сценария анализа влияния на бюджет рассматривали возможность постепенного изменения структуры потребления иммуноонкологических препаратов с учетом сохранения общего числа пациентов и переходом на наиболее экономичную терапевтическую опцию (табл. 3).

Размер бюджета, затраченный в 2019 г. на лекарственное обеспечение иммуноонкологическими препаратами (пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб), составил примерно 95 млн руб.

Средняя длительность терапии, которая соответствовала сумме затрат бюджета, составила 4,5 мес.

На основании полученных на предыдущих этапах анализа данных рассчитан объем затрат бюджета, который требуется для обеспечения ЛП пациентов с учетом выбора атезолизумаба для большего числа пациентов с уротелиальным раком (табл. 4).

В результате расчетов выявлено, что экономия бюджета на ЛП в рамках оцениваемых препаратов может

Таблица 3. Динамика распределения пациентов для анализа влияния на бюджет

Table 3. Dynamics of patient distribution for budget impact analysis

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Число пациентов Number of patients			
	Исходный сценарий Baseline scenario	Альтернативный сценарий Alternative scenario		
	год 0 year 0	год 1 year 1	год 2 year 2	год 3 year 3
Атезолизумаб Atezolizumab	15	23	31	38
Пембролизумаб Pembrolizumab	14	11	8	8
Ниволумаб Nivolumab	25	20	15	10

Таблица 4. Результаты анализа влияния на бюджет

Table 4. Results of budget impact analysis

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Затраты бюджета, руб. Budget expenditures, rub.			
	Исходный сценарий Baseline scenario	Альтернативный сценарий Alternative scenario		
		год 0 year 0	год 1 year 1	год 2 year 2
Атезолизумаб Atezolizumab	24 294 862	37 252 122	50 209 381	64 786 298
Пембролизумаб Pembrolizumab	23 085 168	18 138 346	13 191 525	11 542 584
Ниволумаб Nivolumab	47 648 519	38 118 815	28 589 111	13 341 585
Общая сумма Total sum	95 028 549	93 509 283	91 990 017	89 670 468
Экономия бюджета: Budget savings:				
в абсолютном выражении, руб. absolute, rub.		1 519 266	3 038 532	5 358 081
в относительном выражении, % relative, %		2	3	6

составить 1 519 226 руб. в 1-й год, 3 038 532 руб. во 2-й год и 5 358 081 руб. в 3-й год. Таким образом, сумма экономии за 3 года может составить 9 915 839 руб. в абсолютном выражении (или 10 % в относительном выражении).

Заключение

Имеющиеся клинические данные не позволяют провести разграничение между рассматриваемыми ЛП

по их клинической эффективности и безопасности у пациентов с уротелиальным раком.

Применение атезолизумаба может привести к экономии затрат в расчете на эквивалентный курс терапии. Внедрение атезолизумаба в практику лекарственного обеспечения может привести к экономии затрат бюджета, что позволит пролечить дополнительное число пациентов с уротелиальным раком.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Теплов А.А., Грицкевич А.А., Степанова Ю.А. и др. Первично-множественный рак переходного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания. Экспериментальная и клиническая урология 2018;(4):22–9. [Teplov A.A., Grickevich A.A., Stepanova Yu.A. et al. Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2018;(4):22–9. (In Russ.)].
2. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol 2017;35(3):379–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
3. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009;115(6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135.
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
5. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
6. Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг. Онкоурология 2018;14(4):110–7. [Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017–2018. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):110–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-110-117.
7. Cumberbatch M.G.K., Jubber I., Black P.C. et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. Eur Urol 2018;74(6):784–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
8. Shariat S.F., Favaretto R.L., Gupta A. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol 2011;29(4):481–6. DOI: 10.1007/s00345-010-0594-7.

9. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения России, 2018. [Urothelial cancer of the upper urinary tract. Clinical guideline. Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.)].
10. Punyavoravut V., Nelson S.D. Diffuse bony metastasis from transitional cell carcinoma of urinary bladder: a case report and review of literature. *J Med Assoc Thai* 1999;82(8):839–43.
11. Andreassen B.K., Aagnes B., Gislefoss R. et al. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981–2014. *BMC Cancer* 2016;16(1):799. DOI: 10.1186/s12885-016-2832-x.
12. Sauter G., Algaba F., Amin M.B. et al. Noninvasive urothelial neoplasias: WHO classification of noninvasive papillary urothelial tumors. In: *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. Eds.: J.N. Eble, J.I. Epstein, I. Sesterhenn. Lyon, IARCC Press, 2004. P. 110.
13. Фигурин К.М. Химиотерапия опухолей мочевыводящих путей. *PMЖ* 2003;11:631. [Figurin K.M. Chemotherapy for urinary tract tumors. *RMZh = RMJ* 2003;11:631. (In Russ.)].
14. Фигурин К.М. Внутрипузырная БЦЖ-терапия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2012;(1):14–23. [Figurin K.M. Intravesical BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;(1):14–23. (In Russ.)].
15. Васильченко М.И., Переходов С.Н., Сергиенко Н.Ф. и др. Пятнадцатилетний опыт радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи. *Онкоурология* 2017;13(1):74–84. [Vasil'chenko M.I., Perekhodov S.N., Sergienko N.F. et al. Fifteen years of experience radical cystectomy and intestinal urinary diversion. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):74–84. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-74-84.
16. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/jco.2000.18.17.3068.
17. Syn N.L., Teng M.W.L., Mok T.S.K., Soo R.A. *De novo* and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e731–41. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30607-1.
18. Гафанов Р.А., Дзидзариya А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(6):28–35. [Gafanov R.A., Dzidzariya A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma: current standards and recommendations for treatment. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2018;2(6):28–35. (In Russ.)].
19. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30496-x.
20. Sharma P., Siefker-Radtke A., de Braud F. et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1608–16. DOI: 10.1200/jco.19.00538.
21. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
22. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30065-7.
23. Ohya C., Kojima T., Kondo T. et al. Nivolumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: CheckMate275 2-year global and Japanese patient population analyses. *Int J Clin Oncol* 2019;24(9):1089–98. DOI: 10.1007/s10147-019-01450-w.
24. Galsky M.D., Saci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate275. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162.
25. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Eng J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/nejmoa1613683.
26. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(6):970–6. DOI: 10.1093/annonc/mdz127.
27. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30616-2.
28. Balar A.V., Loriot Y., Perez-Gracia J.L., Dreicer R. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4523–3. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4523.
29. Necchi A., Joseph R.W., Loriot Y. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol* 2017;28(12):3044–50. DOI: 10.1093/annonc/mdx518.
30. Galsky M.D., Arranz A.J., Bamas A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
31. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet* 2018;392(10156):1402. *Lancet* 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
32. Petrylak D.P., Powles T., Bellmunt J. et al. Atezolizumab (MPDL3280A) monotherapy for patients with metastatic urothelial cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(4):537–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5440.
33. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
34. Stenhejm D.D., Tran D., Nkrumah M.A., Gupta S. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *Oncol Target Ther* 2018;11:5973–89. DOI: 10.2147/OTT.S135157.
35. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5(7):1008–19. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.

Вклад авторов

А.Г. Толкушин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, формирование текста статьи;

Е.А. Лучинин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.Э. Холонья-Волоскова: разработка дизайна исследования, общее руководство.

Authors' contributions

A.G. Tolkushin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, formation of the text of the article;

E.A. Luchinin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

M.E. Holownia-Voloskova: developing the research design, general leadership.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Толкушин / A.G. Tolkushin: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

Е.А. Лучинин / E.A. Luchinin: <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>

М.Э. Холонья-Волоскова / M.E. Holownia-Voloskova: <https://orcid.org/0000-0002-2437-298X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Информация о проведенных клинических исследованиях и данные международных метаанализов предоставлены компанией «Рош».

Financing. Information about the conducted clinical trials and data from international meta-analyses are provided by Roche.

Статья поступила: 18.05.2021. Принята к публикации: 24.06.2021.

Article submitted: 18.05.2021. Accepted for publication: 24.06.2021.

Эндоскопически ретроградно контролируемое перкутанное лечение мочевых свищей после парциальной нефрэктомии

Б.Г. Гулиев^{1,2}, Е.И. Король², Ж.П. Авазханов^{1,2}, Х.Х. Якубов^{1,2}, М.У. Агаюлов¹, А.Э. Талышинский¹

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 56

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievbg@mail.ru

Введение. Мочевые свищи (МС) являются одними из значимых осложнений парциальной нефрэктомии. У большинства пациентов установка мочеточникового стента приводит к ликвидации подтекания мочи. Однако у некоторых из них, несмотря на дренирование верхних мочевых путей, наблюдаются стойкие МС, при которых ретроградно через уретероскоп или перкутанным доступом в полостную систему почки вводится фибриновый клей. Описаны случаи одновременного использования 2 стентов, перкутанная криоабляция свищевого хода. Однако эти операции выполнялись только в единичных случаях, поэтому сложно оценить их окончательную эффективность.

Цель исследования – изучение результатов предложенной нами методики ликвидации стойких МС путем ретроградно эндоскопически контролируемого перкутанного лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 5 пациентов (2 мужчин, 3 женщины) с МС, развившимися после резекции почки. Средний возраст больных составил 55,8 года. Размер опухоли колебался от 2,5 до 4,8 см, среднее число баллов по нефрометрической системе R.E.N.A.L. составляло 7,8. Всем больным ранее выполнялась малоинвазивная парциальная нефрэктомия, сроки развития МС после нее колебались в пределах 3–10 дней. У 4 из 5 больных наблюдалось большое количество отделяемого по паранефральному дренажу, результат биохимического анализа которого подтвердил высокий уровень креатинина. В литотомическом положении выполняли гибкую уретеропиелоскопию, обнаруживали поврежденную чашку. Далее перкутано прицельно на нее и дистальный конец эндоскопа проводили пункцию таким образом, чтобы кончик иглы появлялся в паранефральной полости напротив травмированной чашки. Под контролем гибкого уретероскопа иглу проводили в лоханку, по струне пункционный ход бужировали и устанавливали нефростомический дренаж 12 Шр. Эндоскоп извлекали и дополнительно проводили дренирование мочеточника стентом. Спустя 8–10 дней стент извлекали, выполняли антеградную пиелографию. При отсутствии затека из зоны МС нефростому извлекали и больного выписывали на амбулаторное лечение.

Результаты. Все больные с МС после парциальной нефрэктомии были успешно прооперированы. Осложнений не зарегистрировано. Время операции составило в среднем $45,0 \pm 20,5$ (40–65) мин. После удаления нефростомического дренажа только у 2 больных в течение 1 дня наблюдалось отделяемое по свищу, которое самостоятельно прекратилось. У 3 пациентов свищ зажил сразу. Эффективность лечения за период наблюдения 18 ± 4 (6–26) мес составила 100 %.

Заключение. Стентирование мочеточника позволяет ликвидировать МС у большинства больных после парциальной нефрэктомии. При стойких МС методом выбора может быть ретроградно эндоскопически контролируемое перкутанное дренирование чашечно-лоханочной системы почки, что позволяет в короткие сроки и с высокой эффективностью избавить больного от МС.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, парциальная нефрэктомия, осложнение, мочевой свищ, лечение, эндоскопическое лечение, гибкая уретероскопия

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Король Е.И., Авазханов Ж.П. и др. Эндоскопически ретроградно контролируемое перкутанное лечение мочевых свищей после парциальной нефрэктомии. Онкоурология 2021;17(2):128–38. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-128-138.

Retrograde endoscopic assisted percutaneous treatment of urinary fistulas after partial nephrectomy

B.G. Guliev^{1,2}, E.I. Korol², Zh.P. Avazkhanov^{1,2}, Kh.Kh. Yakubov^{1,2}, M.U. Agagyulov¹, A.E. Talyshinskiy¹¹Department of Urology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;²Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint-Petersburg 191014, Russia**Contacts:** Bakhman Gidayatovich Guliev gulievb@gmail.ru

Background. Urinary fistulas (UFs) are one of the most significant complications after partial nephrectomy. Placement of an ureteral stent eliminates urine extravasation in the majority of patients. However, some of them have persistent UF despite upper urinary tract drainage. Such cases require retrograde injection of fibrin glue into the renal cavity through a ureteroscope or via the percutaneous approach. Some authors reported cases of simultaneous use of 2 stents and percutaneous cryoablation of the fistula, but these techniques are rare and, therefore, it is problematic to evaluate their efficacy.

Objective: to evaluate the results of the new treatment method for the elimination of persistent UFs using the retrograde endoscopic percutaneous approach.

Materials and methods. This study included 5 patients (3 males and 3 females) with UFs developed after kidney resection. Mean age of the patients was 55.8 years. The tumor size was 2.5 to 4.8 cm; mean R.E.N.A.L. score was 7.8. All patients had earlier undergone minimally invasive partial nephrectomy; the time between surgery and UF development varied between 3 and 10 days. Four out of 5 patients had a large amount of discharge from their paranephral drainage system, examination of which confirmed high creatinine level. Patients underwent flexible ureteropyelography in the lithotomy position. During this procedure, we identified the damaged calyx and then performed percutaneous puncture targeting the distal end of the endoscope at this calyx, ensuring that the tip of the needle appeared in the paranephral cavity in front of the injured calyx. Using the flexible ureteroscope, we inserted the needle into the pelvis, dilated the puncture opening along the string, and installed a nephrostomy drainage system (12 Fr). Then the endoscope was removed and the ureter was additionally drained with a stent. The stent was removed after 8–10 days with subsequent antegrade pyelography. If there was no extravasation, the nephrostomy tube was removed and the patient was discharged from hospital to continue treatment in outpatient settings.

Results. All patients with UFs resulting from partial nephrectomy was successfully operated on. No complications were registered. The mean surgery time was 45.0 ± 20.5 min (range: 40–65 min). Only two patients had some discharge from the fistula within 1 day after nephrostomy tube removal and it stopped without any additional interventions. Three patients had their fistula healed immediately. The treatment efficacy during the whole follow-up period of 18 ± 4 months (range: 6–26 months) was 100 %.

Conclusion. Ureteral stenting ensures elimination of UFs in the majority of patients after partial nephrectomy. In individuals with persistent UFs, retrograde endoscopic percutaneous drainage of the pelvicalyceal system is the method of choice, because it allows rapid and effective treatment of UFs.

Key words: kidney cancer, kidney resection, partial nephrectomy, complication, urinary fistula, treatment, endoscopic treatment, flexible ureteroscopy

For citation: Guliev B.G., Korol E.I., Avazkhanov Zh.P. et al. Retrograde endoscopic assisted percutaneous treatment of urinary fistulas after partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):128–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-128-138.

Введение

Последние 3 десятилетия ознаменовались активным внедрением органосохраняющих операций при лечении локализованного рака почки. Согласно рекомендациям различных урологических ассоциаций ренальные образования стадии T1a являются показанием к парциальной нефрэктомии (ПН) [1, 2]. Она позволяет достичь аналогичных с радикальной нефрэктомией онкологических результатов, при этом снижается риск хронической болезни почек и показатель сердечно-сосудистой заболеваемости [3, 4]. Однако после ПН, в отличие от нефрэктомии, наблюдаются различные осложнения: кровотечение, артериальные мальформации, артериовенозные и моче-

вые фистулы, отсроченные стриктуры мочеточника [5–9].

Мочевые свищи (МС) не считаются жизненно опасными, однако постоянное отделяемое по дренажу, наличие последнего в области раны и необходимость проведения дополнительных вмешательств приводят к длительным срокам госпитализации, ухудшению качества жизни нередко молодых больных, возникновению социально-бытовых проблем.

По данным литературы, частота МС после ПН колеблется в широких пределах – 0,5–17,4 % [8–17]. Высокие показатели наблюдались после открытых резекций почки. С внедрением лапароскопической

ПН (ЛПН) и затем робот-ассистированной ПН (РАПН) количество случаев данного осложнения стало постепенно снижаться. Однако на заре органосохраняющих операций при лечении рака почки, вероятно, были определенные причины развития частых МС после открытой ПН: большой размер опухоли, отсутствие современных шовных нитей и материалов для гемостаза, клипс Hem-o-lok разных размеров, которые сейчас доступны в каждой урологической клинике. К этому добавилась также лапароскопическая и роботическая техника, улучшившая интраоперационную визуализацию, техническое выполнение самой резекции и ренорафии.

С накоплением опыта и увеличением числа прооперированных больных авторы приводят гораздо более низкое количество случаев МС. Так, данное осложнение после ЛПН I.S. Gill и соавт. наблюдали у 2,4 % из 800 пациентов [13], A. Breda и соавт. — только у 1,6 % из 1347 больных [18]. С внедрением РАПН частота МС достигла минимальных значений — 0,6–3,0 %. Наибольшие показатели этого осложнения наблюдали J.J. Tomaszewski и соавт. — у 2,5 % из 476 больных [19] и H. Zargar и соавт. — у 3,0 % из 1019 больных [15]. A.M. Potretzke и соавт. сообщили о современной широкой серии РАПН у 1791 больного и установили частоту МС 0,78 % [16]. Этот показатель значительно ниже тех, о которых сообщалось в работах по открытой и лапароскопической резекции почки.

Основной метод лечения этих пациентов — ретроградное стентирование мочеточника или перкутанное дренирование чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки и паранефрального затека. В большинстве случаев на фоне дренирования верхних мочевых путей (ВМП) подтекание мочи прекращается. Однако у некоторых пациентов МС могут наблюдаться в течение длительного времени. Желание хирурга обойтись «малой кровью» не всегда является аргументированным, так как лечение МС затягивается на несколько недель и месяцев, у больного возникают проблемы в семье и на работе. Так, медиана и диапазон разрешения МС, по данным S.D. Kundu и соавт., составили 64 (29–96) дня [9], по данным J.J. Tomaszewski и соавт. — 63 ± 53 (8–230) дня [19]. При неэффективности лечения МС стентированием мочеточника в литературе описаны единичные клинические наблюдения симультанного использования 2 стентов [20, 21], ретроградное или перкутанное введение в ЧЛС фибринового клея [22–24], антеградное применение N-бутил-2-цианоакрилата [25, 26], чрескожная криоабляция свищевого хода [27] вплоть до нефрэктомии. Данные литературы показывают, что нет единой лечебной тактики и четкого алгоритма быстрого устранения мочевых фистул после ПН.

Цель исследования — определение эффективности ретроградно эндоскопически контролируемого перкутанного лечения МС после резекции опухоли почки.

Материалы и методы

В исследование вошли 5 пациентов (2 мужчин, 3 женщины) с МС, развившимся после резекции почки. Из них 3 пациентов были ранее прооперированы в других стационарах, 2 — в нашей клинике. Средний возраст больных составил 55,8 года. Размер опухоли колебался от 2,5 до 4,8 см, среднее число баллов по нефрометрической системе R.E.N.A.L. составляло 7,8, индекс массы тела — 25,0–35,5 кг/м². Всем больным ранее выполнялась малоинвазивная ПН, сроки развития МС после нее колебались в пределах 3–10 дней. У 4 из 5 больных наблюдалось большое количество отделяемого по паранефральному дренажу, результат биохимического анализа которого подтвердил высокий уровень креатинина. В связи с лихорадкой 1 пациент был госпитализирован через 10 дней после ПН, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) у него был выявлен мочевой затек. После дренирования по дренажу стала активно выделяться моча до 600 мл/сут, ретроградно был установлен мочеточниковый стент. Сведения о больных приведены в таблице.

После диагностики МС ретроградно устанавливали мочеточниковый стент 7 Шр и уретральный катетер. Последний извлекали через несколько дней, и пациентов с дренажом выписывали на амбулаторное лечение. Однако в период наблюдения (в среднем 25 ± 12 дней с момента самой операции) подтекание мочи по дренажу сохранялось, а количество ее снижалось незначительно. Опрос пациентов показал, что они были бы согласны на более активные вмешательства для быстрой ликвидации МС, чем длительное непрогнозируемое время ходить со стентом для закрытия свища. При этом специальный опросник не использовался, больной отвечал на вопрос о том, какой метод лечения он бы выбрал: длительное лечение путем стентирования или более инвазивный, но высокоэффективный способ закрытия МС. Перед операцией выполняли компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием для уточнения функции почек и состояния ВМП, а также для определения зоны локализации утечки мочи. У 2 пациентов свищевой ход располагался в нижней чашке, у 2 — в средней трети, у 1 — ближе к верхнему полюсу.

Всем больным проведено ретроградно эндоскопически контролируемое перкутанное лечение длительно незаживающих мочевых фистул по предложенной нами методике. Суть ее заключается в следующем.

Под общей анестезией больного укладывали в полубоковое литотомическое положение для комбинированного ретроградного и перкутанного доступа в ЧЛС почки, контралатеральную ногу максимально отводили в сторону. Вначале выполняли уретроцистоскопию, оценивали состояние мочевого пузыря, извлекали стент. Далее под рентгеновским контролем устанавливали струну до почечной лоханки, выполняли

Сведения о больных с мочевыми свищами после парциальной нефрэктомии
 Characteristics of patients with urinary fistulas after partial nephrectomy

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	Начальная операция Initial surgery	Срок появления мочевых свищей, дни Time to urinary fistula formation	Симптомы мочевого свища Symptoms of urinary fistula	Дополнительные операции Additional surgeries	Сроки дренирова- ния стентом, дни Duration of stenting, days
1	Женский Female	68	32,5	ЛПН LPN	5	Отделяемое мочи по дренажу Discharge of urine through drainage	Стентирование мочеточника Ureteral stenting	56
2	Мужской Male	52	28,4	ЛПН LPN	4	Отделяемое мочи по дренажу Discharge of urine through drainage	Стентирование мочеточника Ureteral stenting	25
3	Женский Female	57	27,5	ЛПН LPN	3	Отделяемое мочи по дренажу Discharge of urine through drainage	Стентирование мочеточника Ureteral stenting	21
4	Мужской Male	33	25,0	ЛПН LPN	8	Лихорадка, мочево й затек Fever, urine extravasation	Стентирование мочеточника Ureteral stenting	43
5	Женский Female	62	35,5	РАПН RAPN	10	Лихорадка, мочево й затек Fever, urine extravasation	Перкутанное дренирование + стент Percutaneous drainage + stenting	36

Примечание. ЛПН — лапароскопическая парциальная нефрэктомия; РАПН — робот-ассистированная парциальная нефрэктомия.

Note. LPN — laparoscopic partial nephrectomy; RAPN — robot-assisted partial nephrectomy.

ригидную уретероскопию, осматривали мочеточник, лоханку и верхнюю группу чашечек. Затем дистальный конец уретероскопа низводили в проксимальную часть мочеточника и через эндоскоп вводили контрастное вещество. Ретроградная уретеропиелография позволяла оценить анатомию ЧЛС почки и установить зону утечки мочи. После этого ригидный эндоскоп извлекали, по струне устанавливали мочеточниковый кожух 12 Шр, через который в ЧЛС почки заводили гибкий уретеропиелоскоп. Осмотр ЧЛС последним позволял установить детальное строение всех групп чашечек, определить среди них поврежденную, через которую происходит утечка мочи. Также необходимо оценить состояние шейки травмированной чашки для исключения ее стриктуры. Технические возможности современного гибкого уретероскопа позволяли осмотреть свищевой ход и частично паранефральную полость в зоне предыдущей резекции почки. Далее, используя метод ретроградной нефростомии по Lawson, мы пытались через свищевой ход пунктировать изнутри наружу и установить дренаж. Однако из-за недостаточной силы современных сверхжестких струн не удалось технически это выполнить. Кроме этого, при локализации свищевого хода в нижней или верхней группе чашечек направление пункции изнутри наружу получалось косопродольным и в значительной стороне от предполагаемой точки выхода на коже. Поэтому мы решили проводить более безопасное перкутанное дренирование ЧЛС через поврежденную чашку под контролем гибкого уретеропиелоскопа. Второй хирург под комбинированным ультразвуковым и рентгенологическим контролем выполнял прицельную пункцию травмированной чашки, ориентиром при этом служил дистальный конец гибкого эндоскопа. После появления в свищевом ходе вне почки кончика пункционной иглы под визуальным контролем проводили ее дальше через поврежденную чашку в лоханку. Далее по игле устанавливали струну мимо гибкого уретероскопа вниз в мочеточниковый кожух. Перкутанный доступ под рентгеновским и эндоскопическим контролем бужировали до 14 Шр и устанавливали нефростомический дренаж 12 Шр с пигтейлом. Антеградно выполняли пиелографию, определяли положение нефростомы.

Операцию заканчивали удалением гибкого эндоскопа и мочеточникового кожуха, установкой стента 6 Шр и уретрального катетера. Последний извлекали на 1–2-й день после операции при отсутствии жалоб и лихорадки, пациента выписывали на амбулаторное лечение. Через 10–12 дней вокруг нефростомического дренажа формировался прямой устойчивый свищевой ход небольшого диаметра. Вначале проводили цистоскопию с удалением стента, затем — антеградную уретеропиелографию. При адекватной проходимости ВМП нефростомический дренаж удаляли.

На следующий день выполняли УЗИ почек и контрольные лабораторные анализы. При отсутствии изменений вокруг оперированной почки и подтекания мочи из свища больного выписывали на амбулаторное лечение.

Результаты

По вышеописанной методике все больные с МС после ПН были успешно прооперированы, выполнены все основные этапы. Осложнений не зарегистрировано. Время операции составило в среднем $45,0 \pm 20,5$ (40–65) мин. После удаления нефростомического дренажа только у 2 больных в течение 1–2 дней наблюдалось отделяемое по свищу, которое самостоятельно прекратилось. У 3 пациентов свищ зажил сразу. Эффективность лечения за период наблюдения 18 ± 4 (6–26) мес составила 100 %.

Далее приводим одно из клинических наблюдений.

Клинический случай

Пациент В., 33 года, был госпитализирован 17.08.2020 в Центр урологии с робот-ассистированной хирургией Городской Мариинской больницы с жалобами на наличие дренажа в левой поясничной области и подтекание мочи по нему.

Из анамнеза известно, что ранее по данным КТ была выявлена опухоль левой почки стадии T1a. Число баллов по нефрометрической системе R.E.N.A.L. составляло 7. В стационаре по месту жительства 06.07.2020 больному была выполнена ЛПН. Интраоперационных осложнений не зарегистрировано, гистологически выявлен почечно-клеточный рак. Забрюшинный дренаж был удален на 3-й день, и пациент выписан на амбулаторное лечение.

Однако спустя 7 дней после операции он вновь обратился в клинику с жалобами на боли в области оперированной почки и лихорадку. При УЗИ выявлено паранефральное жидкостное образование слева, которое расценено как мочевой затек; 14.07.2020 выполнено его перкутанное дренирование. На следующий день проведено стентирование левого мочеточника в связи с выделением большого количества мочи по дренажу из забрюшинного пространства.

В общей сложности пациент находился на лечении в стационаре в течение 26 дней, но был выписан с дренажом.

При поступлении в нашу клинику состояние пациента удовлетворительное, жалобы на наличие дренажа и подтекание мочи по нему 300–400 мл/сут. Перитонеальные симптомы отрицательные, умеренная болезненность при пальпации в области левой почки. Проведенный химический анализ отделяемого установил в нем повышенный уровень креатинина. По данным КТ почки обычной формы и размеров, их контуры ровные. Выделение контрастного вещества почками своевременное, симметричное, ЧЛС

и мочеточники не расширены, конкременты не визуализируются. Паранефральная клетчатка не изменена. Визуализируется подтекание мочи через свищевой ход в верхней группе чашек (рис. 1).

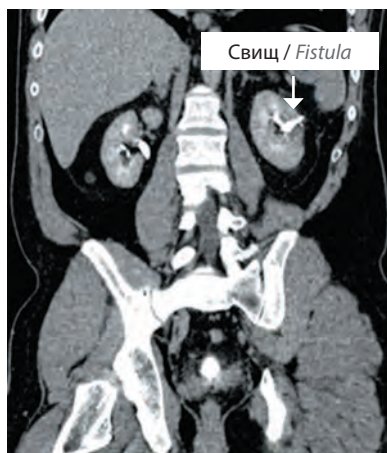


Рис. 1. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием: визуализируется подтекание мочи через свищевой ход в верхней группе чашек

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography image: urine leakage through the fistula into the upper renal calyces

Больному установлен диагноз: рак левой почки, pT1aN0M0; ЛПН от 06.07.2020; почечный МС слева; перкутанное дренирование от 14.07.2020, стентирование левого мочеточника от 15.07.2020.

Через 43 дня после ЛПН 18.08.2020 пациенту было проведено ретроградно эндоскопически контролируемое перкутанное лечение МС левой почки по вышеописанной методике. После укладки больного и удаления стента выполняли уретероскопию ригидным инструментом: мочеточник проходим, лоханка не изменена, в верхней группе визуализируется поврежденная чашка, шейка которой не сужена (рис. 2, а). При ретроградной пиелографии хорошо визуализируется свищевой ход через эту

чашку и паранефральное затекание контрастного вещества (рис. 2, б). По установленной струне в мочеточник проводили мочеточниковый кожух. Далее с помощью гибкого эндоскопа проведена уретеропиелоскопия, обнаружена поврежденная чашка, выполнено контрастирование ЧЛС почки (рис. 2, в). Далее под ультразвуковым и эндоскопическим контролем, ориентируясь на дистальный конец гибкого эндоскопа, выполняли чрескожную пункцию таким образом, чтобы кончик иглы оказался вначале в забрюшинной полости перед почкой и потом проводили через поврежденную чашку в ЧЛС и антеградно устанавливали струну (рис. 3). Далее по ней бужировали пункционный ход, устанавливали нефростомический дренаж с пигтейлом, его положение определяли эндоскопически и с помощью антеградной пиелографии (рис. 4). Гибкий уретероскоп и мочеточниковый кожух извлекали, устанавливали стент 6 Шр.

Осложнений не зафиксировано, нефростомический дренаж функционировал адекватно, через 2 дня пациент выписан на амбулаторное лечение.

Пациент был повторно госпитализирован через 10 дней. Проведена цистоскопия с удалением стента. Выполнена КТ почек с антеградным контрастированием ЧЛС левой почки: проходимость ВМП удовлетворительная, затека контрастного вещества нет (рис. 5, а). На следующий день извлечен нефростомический дренаж слева, в свищевой канал на 2 см проведен катетер Нелатона 12 Шр. Выполнена фистулография, затека контрастного вещества нет, оно свободно поступает в ЧЛС левой почки, далее мочеточник и мочевой пузырь (рис. 5, б). После удаления нефростомического дренажа свищевой канал закрылся, подтекания мочи нет. При контрольном УЗИ паранефрального затека нет, ЧЛС левой почки не расширена. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

В данном клиническом случае предложенная методика позволила за короткий срок малоинвазивным

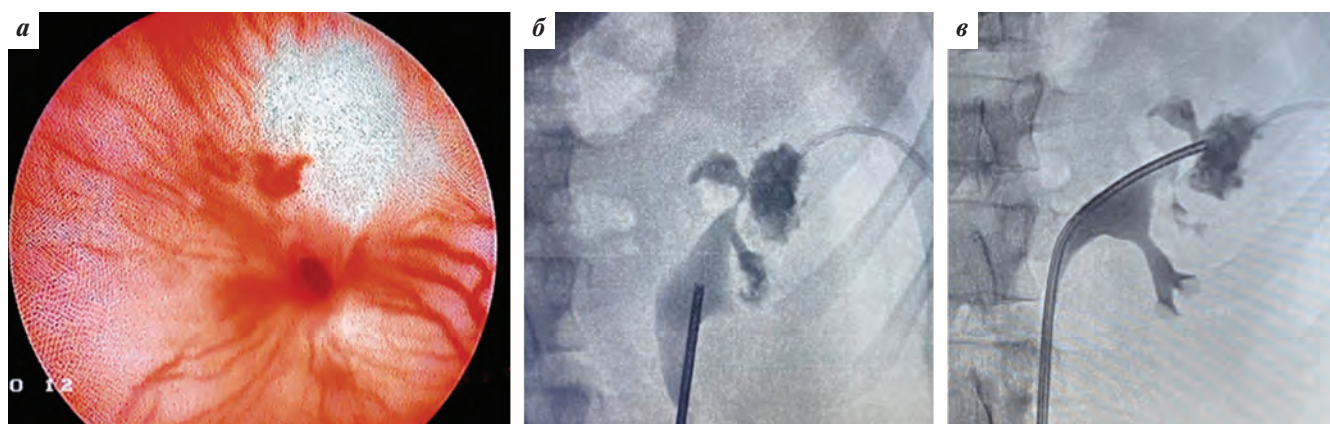


Рис. 2. Ретроградная уретеропиелоскопия ригидным и гибким эндоскопами: а — визуализируется поврежденная при резекции почки чашка; б — ретроградная пиелография слева: затек контрастного вещества; в — гибкая уретеропиелоскопия с ретроградной пиелографией

Fig. 2. Retrograde ureteropyelography with a rigid endoscope and flexible endoscope: а — calyx damaged during kidney resection; б — left retrograde pyelography: contrast agent extravasation; в — flexible ureteropyelography with retrograde pyelography

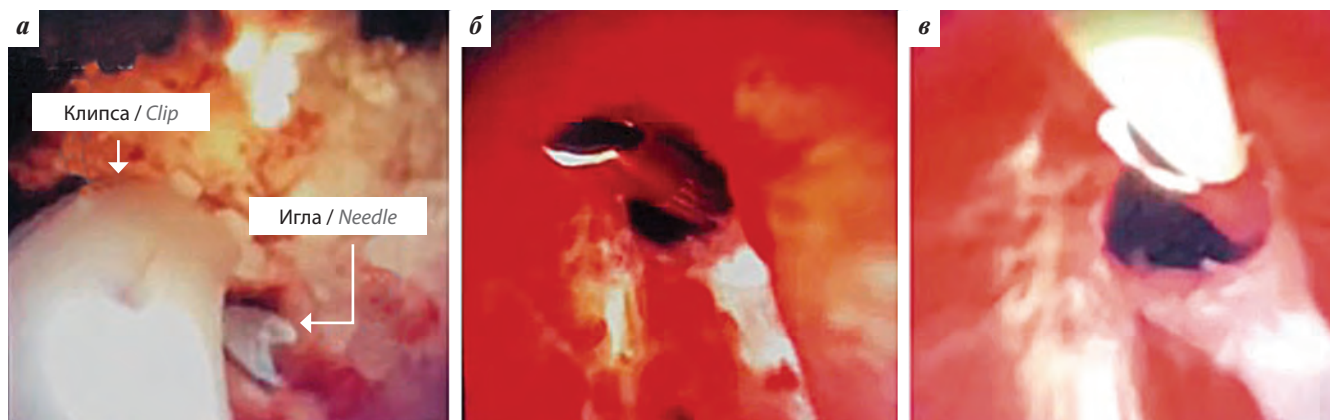


Рис. 3. Перкутанная пункция поврежденной чашки: а — пункционная игла визуализируется паранефрально в зоне предыдущей резекции опухоли; б — игла проведена через чашку в лоханку почки; в — антеградно установлена струна
Fig. 3. Percutaneous puncture of the damaged calyx: а — the puncture needle is visualized near the kidney in the area of tumor resection performed earlier; б — the needle is inserted into the renal pelvis through the calyx; в — a string is installed antegradely

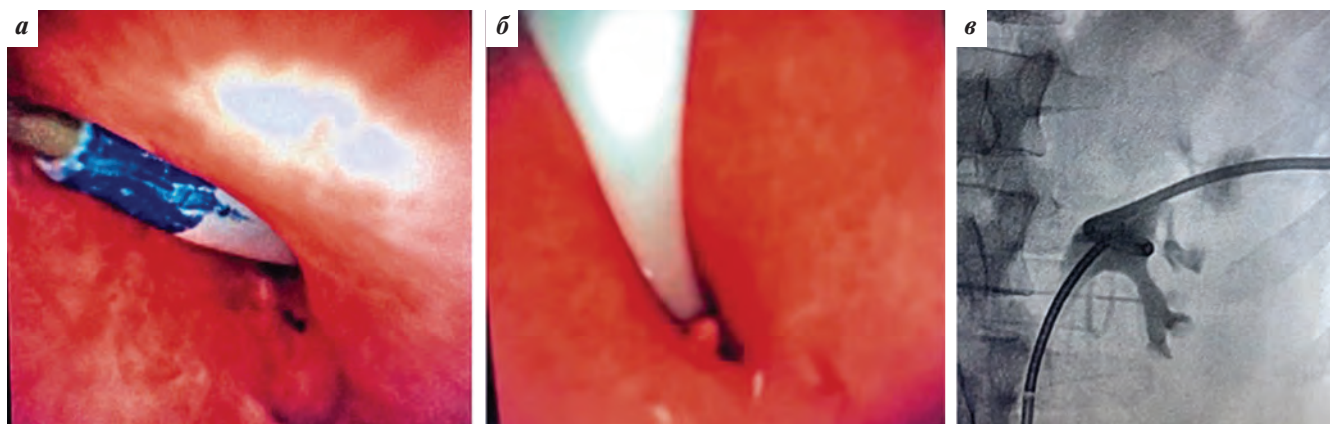


Рис. 4. Бужирование и установка нефростомического дренажа: а — антеградная дилатация пункционного хода по струне; б — установка нефростомы под контролем гибкого эндоскопа; в — антеградная пиелография после установки нефростомического дренажа и мочеточникового стента
Fig. 4. Urethral dilation and installation of the nephrostomy drainage system: а — antegrade dilation of the puncture opening along the string; б — installation of a nephrostomy tube guided by flexible endoscopy; в — antegrade pyelography after installation of the nephrostomy drainage system and ureteral stent

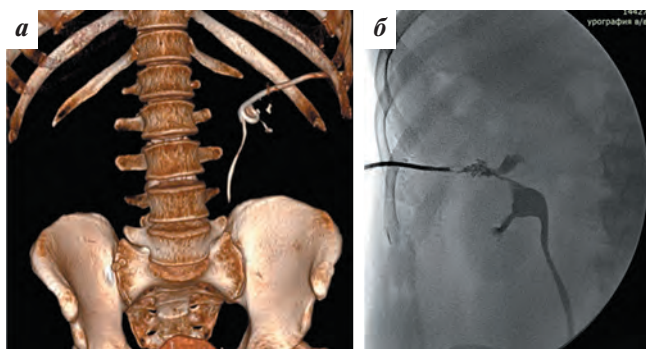


Рис. 5. Рентгенологические исследования после операции: а — антеградная пиелография после удаления стента: затека контрастного вещества нет, верхние мочевые пути проходимы; б — антеградная уретеропиелография после удаления нефростомы: хорошая проходимость верхних мочевых путей
Fig. 5. Postoperative X-ray scan: а — antegrade pyelography after stent removal: no contrast agent extravasation; the upper urinary tract is not obstructed; б — antegrade ureteropyelography after nephrostomy tube removal: good patency of the upper urinary tract

путем избавить молодого больного от длительно существующего МС.

Обсуждение

После резекции почки МС не являются жизненно опасным осложнением и встречаются в достаточно широком диапазоне. По данным литературы, МС чаще наблюдались при открытой хирургии рака почки [8, 9]. Различные авторы изучали преоперативные предикторы возможного развития МС при ПН. J.J. Meeks и соавт. среди 127 оперированных открытым и лапароскопическим доступами пациентов МС наблюдали в 13,3 % случаев [12]. Эти пациенты имели значительно больший размер опухолей (3,19 см против 2,26 см; $p = 0,04$), которые чаще были эндофитными (57 % против 19 %; $p = 0,0003$). Авторы также установили достоверную взаимосвязь между восстановлением дефекта ЧЛС во время резекции почки и развитием МС (95 % против 56 %; $p = 0,0007$). Не выявлено связи подтекания мочи

с количеством удаленных опухолей, предполагаемой кровопотерей, временем тепловой ишемии или с другими хирургическими осложнениями [12]. На основании анализа результатов 1118 резекций почки S.D. Kundu и соавт. установили, что с развитием МС достоверно связаны 3 фактора: размер опухоли, объем кровопотери и время тепловой ишемии [9]. У пациентов с опухолью размером $>2,5$ см в 2 раза чаще развивались МС. Объем кровопотери и время тепловой ишемии, которые часто рассматриваются как показатели хирургических трудностей, также были значимо связаны с этим осложнением. Однако в данной работе не было статистически достоверной взаимосвязи между установленным повреждением ЧЛС и закрытием ее дефекта [9]. При одномерном анализе Н. Zargar и соавт. установили, что использование лапароскопического доступа, наличие хронической болезни почек средней и тяжелой степени, близость опухоли к ЧЛС или почечному синусу, объем кровопотери и использование мочеточникового катетера увеличивали шанс развития МС после операции [15]. При многофакторном анализе близость опухоли к ЧЛС ($p = 0,003$), небольшой опыт хирурга ($p = 0,001$), хроническая болезнь почек средней и тяжелой степени ($p = 0,04$) и объем кровопотери ($p = 0,003$) были связаны с этим осложнением. Кровопотеря на фоне интраоперационного кровотечения увеличивала вероятность утечки мочи, что, возможно, связано со сложностью резекции опухоли и плохой визуализацией. При близкой локализации опухоли к ЧЛС иссечение образования без ее вскрытия невозможно, что, в свою очередь, увеличивает вероятность последующей утечки мочи. Об этом ранее сообщалось в мультиинституционных работах [28, 29].

Немаловажной является диагностика вскрытия ЧЛС во время резекции почки. Н. Zargar и соавт. использовали интраоперационную катетеризацию мочеточника у 528 (51,8 %) из 1019 оперированных больных [15]. Опухоли в этой группе имели низкие нефрометрические баллы, большое расстояние от ЧЛС, небольшие размеры и более экзофитную локализацию. В послеоперационном периоде МС наблюдались у 31 (3,0 %) больного, которым проводили катетеризацию ВМП и динамическое КТ-наблюдение. В группе катетеризации большинство операций были выполнены лапароскопически, тогда как в другой группе — только у 20 % (88,6 % против 20,2 %; $p = 0,001$), время операции в группе катетеризации было более длительным (211 мин против 180 мин; $p < 0,01$). Удивительно, что именно в группе катетеризации наблюдалось больше МС, чем при неиспользовании катетеров: у 24 (4,6 %) и 7 (1,4 %) пациентов соответственно ($p = 0,001$). С увеличением опыта для ЛПН не было различий в практическом использовании мочеточниковых катетеров, коэффициент полезности которых составил 80,2 % для хирургов во время кривой обучения и 83 % вне ее ($p = 0,49$). Для РАПН этот показатель составил 49,4

и 4,7 % соответственно ($p = 0,001$). Для интраоперационной диагностики травмы ЧЛС во время ПН и ее адекватного закрытия К. Kunitzky и соавт. предлагают использовать флуоресцеин [30]. После резекции опухоли и снятия сосудистого зажима, а при безышемической ПН сразу, 5 мл препарата вводится внутривенно, за счет быстрой экскреции с мочой устанавливается поврежденная чашка, которая ушивается. Авторы использовали эту методику при 48 РАПН, оценивали характеристики больных и опухолей, а также частоту МС. Так, среднее число баллов по нефрометрической системе составило 7,8; расстояние от ЧЛС — 3,3 мм. Данная методика позволила выявить 3 случая утечки мочи и адекватно ушить дефект. После операции не зарегистрировано случаев развития МС. По мнению авторов, данная методика является перспективной и позволит минимизировать число мочевых фистул при РАПН.

Наиболее частый метод лечения больных с МС — стентирование мочеточника или перкутанное дренирование ЧЛС почки. В большинстве случаев оно приводит к ликвидации МС. Однако у определенной группы больных мочевые фистулы не закрывались и лечение затягивалось на несколько месяцев. N.F. Alsikafi и соавт. устанавливали 2 стента в мочеточник для лечения незаживающего МС у пациента после резекции центрально расположенной опухоли единственно функционирующей почки. Верхний конец одного из них находился в нижней, а другого — в верхней чашке [20]. Р. Partalidis и соавт. наблюдали больного 37 лет, у которого через 2 нед после ПН слева развился МС [21]. Ретроградная пиелография подтвердила наличие дефекта нижней чашки. Пациенту были одновременно установлены 2 стента разного диаметра (обычный 6 Шр и эндопиелотомический 14 Шр). Через 3 нед подтекание мочи прекратилось, закрытие зоны дефекта ЧЛС было подтверждено данными КТ. При контрольном обследовании через 24 мес жалоб у пациента не было и данных о наличии рецидива утечки мочи не получено [21].

Фибриновый клей при лечении стойких МС использовался разными авторами у единичных больных. T.J. Bradford и J.S. Wolf привели случай перкутанного лечения фибриновым клеем МС, не заживающего в течение 4 мес после открытой резекции почки. Свищ был рефрактерным к длительному стентированию и дренированию мочевого пузыря, а также уретероскопической фульгурации. Фибриновый клей под рентгеновским контролем вводили в почечно-кожный свищ, что привело к его быстрому и полному разрешению [22]. D.B. French и R. Marcovich при МС после ПН выполняли ретроградную уретероскопию и вводили фибриновый клей в нижнюю чашку [23]. W. Chiu и соавт. наблюдали 1 пациента с солитарной почкой и персистирующим МС, который плохо подвергался консервативному лечению. Авторы выполнили ретроградную

уретероскопию с фульгурацией поврежденной чашки и инъекцию фибринового клея. Результаты обследования через 13 мес показали ликвидацию дефекта ЧЛС [24].

С. Selli и соавт. применяли N-бутил-2-цианоакрилат для лечения стойких МС у 5 пациентов, у 3 из которых ранее выполнялась ПН. Клей им вводили ретроградно, а 2 больным с несостоятельностью уретерокишечного анастомоза — антеградным доступом. Флюороскопический контроль указывал на закрытие свища во всех случаях. За средний период наблюдения 11 мес эффективность была достигнута у 4 (80 %) больных. У 1 пациента после ПН был отмечен рецидив мочевого фистулы, ему выполнена нефрэктомия [25]. U. Gorsì и соавт. наблюдали МС у пациента 51 года после РАПН, которому перкутанно вводили N-бутил-2-цианоакрилат. После операции уменьшилось количество отделяемого по дренажу, последний был извлечен и больной выписан на 5-й день [26]. Th.J. Ward и соавт. наблюдали пациентку 34 лет с персистирующим МС после РАПН. Под КТ-наведением ей была выполнена перкутанная криоабляция зоны экстравазации мочи, которую определяли путем интравенозного введения контрастного вещества. При дальнейшем обследовании после абляции установлено прекращение отхождения мочи [27].

Приведенные выше данные литературы показывают, что использование фибринового или тканевого клея при МС у единичных больных было эффективным. Однако этот лимитированный опыт не позволяет сделать однозначные выводы о возможности лечения МС с их помощью. Кроме этого, С. Selli и соавт. наблюдали неэффективность N-бутил-2-цианоакрилата у 1 больного с подтеканием мочи, которому впоследствии выполнена

нефрэктомия [25]. Случаи нефрэктомии по поводу длительно не заживающих МС приводятся другими авторами [16, 17].

Поэтому, на наш взгляд, существовала необходимость внедрения несложного, доступного для большинства клиник, недорогого и высокоэффективного способа лечения стойких МС после ПН. Суть данной методики достаточно понятная, а техническое выполнение не представляет каких-либо сложностей. Она подробно описана нами выше, поэтому ее можно активно внедрять в других эндоурологических центрах. Мы использовали ее у 5 больных со стойкими МС, развившимися после ПН. Несмотря на локализацию МС в разных группах чашечек, вмешательство было эффективным во всех случаях. Приведенная в данной работе группа больных с МС, несомненно, также немногочисленна. Поэтому целью наших дальнейших исследований является накопление клинического материала и усовершенствование предложенной методики.

Заключение

Основной метод лечения больных с МС — установка мочеточникового стента, позволяющего ликвидировать данное осложнение в большинстве случаев. При стойких МС в единичных случаях использовались ретроградное или перкутанное введение фибринового клея, симультанная установка 2 стентов, чрескожная криоабляция свищевого хода. Альтернативой является ретроградно эндоскопически контролируемое перкутанное дренирование ЧЛС почки, позволяющее в короткие сроки и с высокой эффективностью избавить больного от МС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ljunberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
2. Campbell S., Novick A.C., Belldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182(4):1271–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.004.
3. Huang W.C., Elkin E.B., Levey A.S. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors — is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009;181(1):55–61. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.017.
4. Scosyrev E., Messing E.M., Sylvester R. et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65(2): 372–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.044.
5. Reyes J.M., Canter D.J., Sirohi M. et al. Delayed proximal ureteric stricture formation after complex partial nephrectomy. *BJU Int* 2012;109(4):539–43. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10395.
6. Gonzalez-Aguirre A.J., Durack J.C. Managing complications following nephron-sparing procedures for renal masses. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19(3):194–202. DOI: 10.1053/j.tvir.2016.06.004.
7. Ryan J., MacCraith E., Davis N., Mc Lornan L. A systematic management algorithm for perioperative complications after robotic-assisted partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J* 2019;13(11): E371–6. DOI: org/10.5489/cuaj.5750.
8. Connor J., Doppalapudi S.K., Wajswol E. et al. Postoperative complications after robotic partial nephrectomy. *J Endourol* 2020;34(1):42–7. DOI: 10.1089/end.2019.0434.
9. Kundu S.D., Thompson R.H., Kallungal G.J. et al. Urinary fistulae after partial nephrectomy. *BJU Int* 2010;106(7):1042–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09230.x.
10. Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol* 2005;174(3):855–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000169453.29706.42.
11. Simmons M.N., Gill I.S. Decreased complications of contemporary laparoscopic partial nephrectomy: use of a standardized reporting system. *J Urol* 2007;177:2067–73. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.129.
12. Meeks J.J., Zhao L.C., Navai N. et al. Risk factors and management of urine leaks after partial nephrectomy.

- J Urol 2008;180(6):2375–8.
DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.018.
13. Gill I.S., Kamoi K., Aron M., Desai M.M. 800 laparoscopic partial nephrectomies: a single-center evolving experience. J Urol 2010;183:34–41.
DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.114.
 14. Wang P., Xia D., Wang S. Multiple factor analysis of urine leaks after retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy. Urol Int 2011;87(4):411–5.
DOI: 10.1159/000331905.
 15. Zargar H., Khalifeh A., Autorino R. et al. Urine leak in minimally invasive partial nephrectomy: analysis of risk factors and role of intraoperative ureteral catheterization. Int Braz J Urol 2014;40(6):763–71.
DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.06.07.
 16. Potretzke A.A., Knight B.A., Zargar H. et al. Urinary fistula after robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre analysis of 1791 patients. BJU Int 2016;117:131–7.
DOI: 10.1111/bju.13249.
 17. Peyton C.C., Hajiran A., Morgan K. et al. Urinary leak following partial nephrectomy: a contemporary review of 975 cases. Can J Urol 2020;27(1):10118–24.
 18. Breda A., Stepanian S.V., Lam J.S. et al. Use of haemostatic agents and glues during laparoscopic partial nephrectomy: a multi-institutional survey from the United States and Europe of 1347 cases. Eur Urol 2007;52:798–803.
DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.035.
 19. Tomaszewski J.J., Smaldone M.C., Cung B. et al. Internal validation of the Renal Pelvic Score: a novel marker of renal pelvic anatomy that predicts urine leak after partial nephrectomy. Urology 2014;84:351–7.
DOI: 10.1016/j.urology.2014.05.001.
 20. Alsikafi N.F., Steinberg G.D., Gerber G.S. Dual stent placement for the treatment of a persistent urine leak after partial nephrectomy. Urology 2001;57(2):355–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)01000-1.
 21. Partalidis P., Andriopoulos N., Kosmaoglou E., Pardalidis N. Massive dilatation of the ureter: an endoscopic management of persistent urinary leak after partial nephrectomy. J Endourol Case Rep 2017;3(1):186–8.
DOI: 10.1089/cren.2017.0102.
 22. Bradford T.J., Wolf J.S. Percutaneous injection of fibrin glue for persistent nephrocutaneous fistula after partial nephrectomy. Urology 2005;65(4):799.
DOI: 10.1016/j.urology.2004.10.079.
 23. French D.B., Marcovich R. Fibrin sealant for retrograde ureteroscopic closure of urine leak after partial nephrectomy. Urology 2006;67(5):1085.e1–3.
DOI: 10.1016/end.2008.0291.
 24. Chiu W., Chien G.M., Finley D.S. Novel ureteroscopic technique for treatment of prolonged caliceal leak after partial nephrectomy. J Endourol 2015;29(4):397–400. DOI: 10.1089/end.2014.0441.
 25. Selli C., De Maria M., Manica M. et al. Minimally invasive treatment of urinary fistulas using N-butyl-2-cyanoacrylate: a valid first line option. BMC Urol 2013;13:55.
DOI: 10.1186/1471-2490-13-55.
 26. Gorski U., Kumar S., Tyagi S., Sharma A. A novel approach to postrobot-assisted nephron-sparing surgery persistent urinary leak – can we glue? Indian J Urol 2020;36(1):62–4. DOI: 10.4103/iju.IJU_209_19.
 27. Ward T.J., Ahmed O., Chung B.I. et al. Percutaneous cryoablation for successful treatment of a persistent urine leak after robot-assisted partial nephrectomy. J Vasc Interv Radiol 2015;26(12):1867–70. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.08.029.
 28. Ficarra V., Bhayani S., Porter J. et al. Predictors of warm ischemia time and perioperative complications in a multicenter, international series of robot-assisted partial nephrectomy. Eur Urol 2012;61:395–402.
DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.046.
 29. Tanagho Y.S., Kaouk J.H., Allaf M.E. et al. Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of 886 patients at 5 United States centers. Urology 2013;81:573–9.
DOI: 10.1016/j.urology.2012.10.067.
 30. Kunitsky K., Lec P.M., Brisbane W. et al. Sodium fluorescein for identification of intraoperative urine leaks during partial nephrectomy. Urology 2020;142:249.
DOI: 10.1016/j.urology.2020.04.084.

Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: разработка дизайна исследования, анализ современной литературы и полученных данных, оформление и обсуждение результатов (50 %);
Е.И. Король: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных пациентов (10 %);
Ж.П. Авазханов: сбор данных пациентов, написание текста рукописи (10 %);
Х.Х. Ягубов: анализ данных пациентов, оформление статьи, подготовка иллюстраций (10 %);
М.У. Агагюлов: анализ полученных результатов, написание текста и подготовка к публикации (10 %);
А.Э. Талышинский: подготовка иллюстраций, написание текста и подготовка статьи к публикации (10 %).

Authors' contributions

B.G. Guliev: developing the research design, analyzed current literature and data obtained, drafted the sections with results and discussion (50 %);
E.I. Korol: reviewing of publications of the article's theme, analyzed patients' data (10 %);
Zh.P. Avazkhanov: collected patients' data, article writing (10 %);
Kh.Kh. Yagubov: analyzed patients' data, drafted the manuscript, prepared figures (10 %);
M.U. Agagyulov: analysis of the obtained data, article writing and prepared it for publication (10 %);
A.E. Talyshinskiy: prepared figures, article writing and prepared it for publication (10 %).

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>
Е.И. Король / E.I. Korol: <https://orcid.org/0000-0002-9282-807X>
Д.П. Авазханов / Zh.P. Avazkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-3824-2681>
Х.Х. Ягубов / Kh.Kh. Yakubov: <https://orcid.org/0000-0001-9647-9690>
М.У. Агагюлов / M.U. Agagyulov: <https://orcid.org/0000-0003-2497-5040>
А.Э. Талышинский / A.E. Talyshinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Центра урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Применение подхода *in silico* в исследовании критических генов, прогнозирующих химиотерапевтический ответ на оксалиплатин при лечении рака предстательной железы (обзор литературы)

М.В. Логинова¹, В.Н. Павлов², И.Р. Гилязова^{2, 3}

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина 3;

³ ФГБУН «Уфимский федеральный исследовательский центр РАН»; Республика Башкортостан, 450098 Уфа, проспект Октября, 71

Контакты: Мария Владиславовна Логинова mariialoginova25@gmail.com

Рак предстательной железы – ведущая причина смертности у мужчин. Существующие прогностические факторы позволяют дифференцировать степень злокачественности опухолей с высоким метастатическим потенциалом. В настоящее время лечение опухолей высокой степени злокачественности проводится с помощью гормональной терапии, к которой добавляются таксаны в случае, когда злокачественное новообразование становится устойчивым к кастрации. Исследования с другими лекарственными препаратами не учитывали генетический фон опухолей, и результаты большинства испытаний продемонстрировали низкие показатели ответа. В статье описан подход *in silico* для скрининга кандидатов в препараты, которые могут быть использованы в качестве альтернативы таксанам. Исследовано 86 генов, различающих опухоли высокой и низкой степени злокачественности, и выполнена идентификация нескольких генов, которые коррелировали с химиочувствительностью. В качестве примера предложен набор из 6 генов, уровни экспрессии которых могут прогнозировать чувствительность клеток к оксалиплатину. Исследование демонстрирует актуальность подхода к лечению рака предстательной железы высокой степени злокачественности и новые биомаркеры для прогнозирования клинического ответа опухоли.

Ключевые слова: рак предстательной железы, корреляция, химиочувствительность, сумма баллов по шкале Глисона, сайленсинг

Для цитирования: Логинова М.В., Павлов В.Н., Гилязова И.Р. Применение подхода *in silico* в исследовании критических генов, прогнозирующих химиотерапевтический ответ на оксалиплатин при лечении рака предстательной железы (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(2):139–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-139-144.

Application of the *in silico* approach in the study of critical genes predicting chemotherapeutic response to oxaliplatin in treatment of prostate cancer (literature review)

M.V. Loginova¹, V.N. Pavlov², I.R. Gilyazova^{2, 3}

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan;

² Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan;

³ Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; 71 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450098, Republic of Bashkortostan

Contacts: Mariya Vladislavovna Loginova mariialoginova25@gmail.com

Prostate cancer is the leading cause of death among men. Existing prognostic factors make it possible to differentiate the degree of malignancy of tumors with high metastatic potential. Currently, the treatment of high-grade tumors is carried out with hormonal therapy, to which taxanes are added, when the malignant neoplasm becomes resistant to castration. Studies with other anti-cancer agents did not take into account the genetic background of the tumors, and most of the trials showed low response rates. The article describes an *in silico* approach for screening drug candidates that

can be used as an alternative to taxanes. Researched 86 genes that distinguish between high and low grade tumors, and identified several genes that correlated with chemosensitivity. As an example, a set of six genes has been proposed the expression levels of which can predict cell sensitivity to oxaliplatin. The study demonstrates the relevance of an approach to the treatment of high-grade prostate cancer and new biomarkers for predicting clinical tumor response.

Key words: prostate cancer, oxaliplatin, chemosensitivity, Gleason index, silencing

For citation: Loginova M.V., Pavlov V.N., Gilyazova I.R. Application of the *in silico* approach in the study of critical genes predicting chemotherapeutic response to oxaliplatin in treatment of prostate cancer (literature review). *Onko-urologiya* = Cancer Urology 2021;17(2):139–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-139-144.

Введение

Каждый год в мире выявляют 1,3 млн новых случаев заболевания раком предстательной железы (РПЖ), в Европе — 449,8 тыс., в Азии — 297,2 тыс., в Северной Америке — 234,3 тыс., в США — 164,7 тыс. [1, 2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужчин РПЖ занимает 2-е место после рака легкого, а его доля составляет 13,5 % [3]. Численность больных РПЖ в мире, состоящих на учете 5 лет, достигла 3,7 млн (96,7 на 100 тыс. населения). В России в 2019 г. в структуре онкологической заболеваемости РПЖ находился на 2-м месте (14,5 %) после рака легкого (17,4 %). Абсолютное число заболевших выросло в 2 раза по сравнению с 2007 г. (с 20,2 до 40,8 тыс.).

Химиотерапия в настоящее время является лидером в лечении РПЖ. Однако у определенного числа пациентов развивается устойчивость к химиотерапии. В последнее время появляется все больше исследований критических генов, участвующих в химиотерапевтическом ответе, который позволит предсказать лучший вариант лечения для пациентов.

Рак предстательной железы включает различные типы: от вялотекущего бессимптомного рака, характеризующегося медленно растущей опухолью, до прогрессирующего РПЖ, имеющего агрессивное течение и высокий уровень метастатического потенциала. Эта неоднородность показана 3 основными клиническими (биологическими) параметрами, которые можно оценить при постановке диагноза: простатическим специфическим антигеном, клинической стадией и гистопатологической градацией (дифференцировкой по шкале Глисона). Данные параметры применяются для прогнозирования исхода заболевания с относительно хорошей точностью [4].

Дифференцировка по шкале Глисона основана на микроскопических особенностях архитектуры опухоли, а сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) отражает степень дифференцировки клетки опухоли [5]. Долгое время индекс Глисона остается одним из самых важных прогностических показателей исхода заболевания, включая смерть [6].

Помимо клинической стадии индекс Глисона является решающим параметром для выбора терапии. РПЖ низкой степени злокачественности обычно чувствителен

к гормональной депривации, чего можно достичь с помощью хирургической кастрации или фармакологического лечения антиандрогенами, в то время как средняя продолжительность ответа превышает 3 года. РПЖ высокой степени злокачественности быстро становится устойчивым к гормональной терапии из-за изменения рецепторов андрогенов в результате мутации или амплификации гена [7]. Такие виды РПЖ называют устойчивыми к кастрации, но их также лечат препаратами для гормональной депривации. Когда РПЖ становится устойчив к кастрации, применяют доцетаксел — химиотерапевтический препарат 1-й линии. Несмотря на использование кабазитаксела [8], показатели выживаемости остаются низкими, что ставит вопрос о необходимости более эффективной альтернативы препаратам.

Применение подхода *in silico*

Проведенные клинические испытания митоксантирона, эпирубицина, митомицина С, метотрексата, циклофосфамида, 5-фторурацила, винорелбина и производных платины по отдельности или в комбинации не дали каких-либо убедительных результатов [9]. Было проведено несколько исследований с использованием таргетной терапии, которые показали обнадеживающие результаты [10]. Однако в исследованиях не учитывалась степень злокачественности опухоли, несмотря на то что были выявлены гены, для которых уровни экспрессии коррелировали с индексом Глисона [11].

В 2006 г. было выполнено исследование с идентификацией сигнатуры, включающей 86 генов, которые можно использовать для распознавания опухолей предстательной железы высокой и низкой степени злокачественности с точностью 76 % в наборе из 32 опухолей. Был применен подход *in silico* (термин, обозначающий компьютерное моделирование (симуляцию) эксперимента), который переводит сигнатуры чувствительности *in vitro* в инструменты для прогнозирования лекарственной чувствительности [12], чтобы определить химиотерапевтические препараты, отличные от таксанов, которые могут быть использованы для лечения РПЖ высокой степени злокачественности. Из общедоступной базы данных скрининга Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI)

в рамках программы Developmental Therapeutics Program были извлечены гены в сигнатуре, найдены корреляции уровней экспрессии генов на панели с чувствительностью 60 клеточных линий к 152 противоопухолевым препаратам. Среди большого числа корреляций идентифицирована сигнатура гена, которая показала избирательную чувствительность клеточных линий РПЖ к производному платины. На функциональном уровне выявлено, что подавление этих генов изменило чувствительность раковых клеток предстательной железы. Это позволяет сделать вывод о том, что это производное платины может быть потенциальным препаратом для лечения РПЖ высокой степени злокачественности.

Исследование *in silico* состоит из нескольких этапов:

- получение данных (данные об экспрессии 86 генов с прогнозируемой оценкой по шкале Глисона, о цитотоксичности ($-\log IC_{50}$) 152 основных препаратов);
- проверка качества данных и исключение «выбросов»;
- определение взаимосвязи экспрессии генов и цитотоксичности препаратов;
- идентификация (положительная ($r \geq 0,2$) или отрицательная ($r \leq -0,2$) корреляция);
- определение интересующей пары ген/лекарство (протестировано *in vitro* на клеточных линиях РПЖ).

Извлечение данных происходило с помощью базы данных панелей NCI-60, которая находится в свободном доступе в рамках программы Developmental Therapeutics Program. Были извлечены профили экспрессии 86 генов, которые способны различить РПЖ высокой и низкой степени злокачественности, идентифицированных [13] по 60 клеточным линиям. Профили экспрессии генов *TOP2A*, *TOP1*, *MGMT* и *ABCB1* были выделены для независимого контроля, так как на нескольких моделях определено, что они связаны с активностью нескольких противоопухолевых препаратов.

Была найдена взаимосвязь между уровнем экспрессии этих 86 генов и чувствительностью к панели лекарственных средств с использованием свободно доступной базы данных NCI-60 из программы Developmental Therapeutics Program [14]. Извлечены данные об уровнях экспрессии 86 генов в 60 линиях раковых клеток на панели и чувствительности клеточных линий к 152 основным соединениям, которые представляют важнейшие классы антипролиферативных агентов (выраженные как значения $\log IC_{50}$). После оценки качества данных и идентификации удалены сведения о 14 линиях клеток.

Гены *HSD17B3*, *HACE1*, *FTH1*, *MYBPC1* и *CD63* были исключены из анализа из-за отсутствия корреляций между различными доступными наборами данных экспрессии. Расчет корреляции уровней экспрессии генов с чувствительностью клеток к панели из 152 основных химиопрепаратов выполнен с помощью коэффициента Пирсона.

Определено, что повышенный уровень гена *TOP1* (кодирующего топоизомеразу 1) и экспрессия *TOP2A* (кодирующего топоизомеразу 2) коррелируют с чувствительностью к иринотекану (ингибитор клеточного фермента топоизомеразы 1) и митоксантрон (ингибитор фермента топоизомеразы 2) соответственно, а также более высокие уровни этих ферментов связаны с лучшим ответом на их ингибиторы [15]. Также обнаружено, что повышение уровня экспрессии *MGMT*, который кодирует фермент, необходимый для восстановления О6-метилгуанина [16], имеет большую устойчивость к алкилирующему агенту хлорозотоцину. Точно так же повышенная экспрессия гена *ABCB1* (*MDR1*) значительно коррелирует с большей устойчивостью к паклитакселу, что было подтверждено результатами многих исследований [17].

Для проверки функциональной значимости подхода *in silico* были проанализированы данные, которые получены для производных платины. Выявлена взаимосвязь, которая характерна для «классических» соединений платины или для диаминоциклогексилплатины. Уровни экспрессии генов *PRDX5*, *RAB6A*, *AZGP* и *TMPRSS2*, последний из которых реорганизуется в 50 % случаев РПЖ на поздних стадиях [18], коррелировали с чувствительностью только к цисплатину и карбоплатину. Напротив, уровни экспрессии генов *ATP5G3*, *CD59*, *EIF4A1*, *RHOT2*, *SHMT2*, *RPL13*, *PCCB*, *JUN*, *DPM1*, *CDKN2C* и *FLJ35093* достоверно взаимосвязаны с цитотоксичностью производных платины и в большинстве случаев с цитотоксичностью тетраплатины, но не с цитотоксичностью цисплатина. *HMGB1* — единственный ген, для которого уровни экспрессии коррелировали с чувствительностью ко всем производным платины.

Полученные результаты были проверены на функциональном уровне. Для этого определялось, могло ли временное «отключение» каждого из этих генов изменять чувствительность клеток к исследуемому препарату, но не к цисплатину (который использовался в качестве отрицательного контроля).

Сначала проводилась проверка эффективности репрессии генов с помощью количественных анализов полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Было показано, что только 9 генов могут быть репрессированы эффективно (на 50 % по сравнению с матричными РНК (мРНК), не имеющими направленного действия). Такое снижение уровня мРНК обычно связано с эффектами на рост клеток.

Также обнаружено, что временная репрессия генов *PCCB*, *MPHK*, *SHMT2*, *DPM1*, *RHOT2*, *CD59*, *EIF4A1* и *JUN* изменила ингибирование роста клеток, обработанных исследуемым цитостатиком (с двукратным изменением значения IC_{50}), но не оказала значительного влияния на чувствительность клеток к цисплатину.

По итогам подхода *in silico* на функциональном уровне подтвердилось снижение регуляции гена *PCCB*.

Гены *SHMT2*, *DPM1* и *RHOT2* индуцировали устойчивость к производному платины в клетках РПЖ. Также было проверено влияние сайленсинга (подавление экспрессии) генов в клетках доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Обнаружено, что сайленсинг генов не оказывает значительного влияния на чувствительность клеток доброкачественной гиперплазии предстательной железы к платине.

Полученные результаты позволяют предположить, что в процессе наблюдения избирательных эффектов модуляции гена ответ на исследуемое производное платины выявлен с умеренно агрессивной клеточной линией, которая принадлежит к группе более агрессивного гормоночувствительного РПЖ.

В нескольких исследованиях сообщалось о транскрипторных сигнатурах, которые позволяли отличать ткани РПЖ от нормальной ткани [19]. Однако только в 3 исследованиях учитывалась степень злокачественности опухоли [20]. В 2 из них изучались сигнатуры с участием 29 и 41 гена [21–23]. Профили экспрессии были получены с мРНК, экстрагированной из немикродиссектированных тканей, что может привести к смещению из-за потенциального «загрязнения» прилегающей нормальной ткани, воспалительных клеток или эндотелиальных клеток, но генные классификаторы были клинически ассоциированы с опухолями низкой и высокой степени злокачественности [24, 25]. В 3-м исследовании, проведенном L. True и соавт., идентифицирована сигнатура экспрессии 86 генов на основе индекса Глисона с помощью микродиссекции опухоли в качестве исходного материала [26, 27]. В микроочагах присутствовали 7700 генов, которые могут дать информацию о степени злокачественности опухоли с точностью 76 %. В ходе исследования выявлены 382 корреляции уровней экспрессии 40 генов с чувствительностью *in vitro* хотя бы к 1 из 152 противоопухолевых препаратов. В клеточном метаболическом пути участвует 40 % идентифицированных генов, что отражает метаболические изменения, связанные с прогрессированием РПЖ и приобретением метастатического потенциала [28]. S. Puyo и соавт. в 2012 г. также выявили лекарственную природу этих корреляций в пределах класса соединений с идентификацией генных маркеров, специфичных для «классических» производных платины и диаминоциклогексилплатинов. Эти данные согласуются с результатами исследования *in silico*, в котором использовался тот же метод [29, 30] и показано, что цитотоксичность, вызванная лекарственным препаратом, запускает различные молекулярные пути, когда клетки обрабатывают цисплатином или карбоплатином, в отличие от других производных платины.

Обсуждение

Целью обзора данного исследования было выявить альтернативу таксанам для лечения РПЖ высокой степени злокачественности с использованием

рационального подхода, учитывающего генетический фон агрессивных форм рака.

В клинических исследованиях S.M. Dhanasekaran и соавт., J. Luo и соавт., J.B. Welsh и соавт., C.J. Best и соавт. описаны транскриптомные маркеры, которые позволили отличить опухолевые ткани РПЖ от здоровых тканей [31–34]. Однако только в исследованиях D. Singh и соавт. в 2002 г., J. Lapointe и соавт. в 2004 г., L. True и соавт. в 2006 г. учитывали степень градации опухоли [27, 35–37].

В исследовании G.R. Cunha, L.M. Matrisian выявлено, что экспрессия определенных генов (таких как *SPARC*) сильно нарушена в стромальных клетках при различных видах рака [38]. Более того, эти генные классификаторы не могли различать смешанные классы 3 + 4 и 4 + 3, которые соответствуют индексу Глисона 7, но клинически связаны с низко- и высокодифференцированными опухолями соответственно [39].

В целом прогнозы *in silico* подтвердились на функциональном уровне. Низкий уровень экспрессии генов *PCCB*, *SHMT2*, *DPM1* и *RHOT2* в 3 клеточных линиях РПЖ индуцировал резистентность к исследуемому препарату в клетках, тогда как репрессия *CD59* и *JUN* сенсibilizировала клетки к препарату.

Вес каждого гена в прогнозировании реакций на производные платины продолжает изучаться. Обнаружено, что одновременная репрессия *SHMT2* и *PCCB* придавала устойчивость к препарату без существенного изменения чувствительности к цисплатину. Репрессия генов *EIF4A1*, *RPL13* и *CDKN2C* имела различные эффекты в зависимости от клеточной линии, и эти гены не могли быть использованы в качестве маркеров платинопроизводных реакций. Репрессия *EIF4A1* придавала устойчивость к препарату в клетках, но имела противоположные эффекты по сравнению с результатами *in silico* в обоих случаях [30].

Результаты исследования представили доказательство концепции, демонстрирующей актуальность подхода к идентификации альтернативных методов лечения РПЖ высокой степени злокачественности. С использованием данного метода идентифицирована и проверена на функциональном уровне сигнатура, которая показывает избирательную чувствительность клеточных линий РПЖ к производным платины. Это подразумевает, что данное производное платины может представлять собой альтернативное лечение РПЖ высокой степени злокачественности. Несмотря на то что число ответов было небольшим, результаты клинических испытаний с производными платины отдельно или в сочетании с 5-фторурацилом или капецитабином продемонстрировали некоторые интересные биологические реакции [40].

Заключение

Данные, полученные с помощью подхода *in silico*, могут дать доступ к потенциальным лекарствам,

чувствительность клеток к которым можно предсказать на основе уровней экспрессии специфических генов, характеризующих РПЖ высокой степени злокачественности. Также поддерживается большой интерес

к изучению производных платины в целях выявления новых прогностических маркеров чувствительности к противоопухолевым препаратам и получения новой информации о роли этих генов и механизме их действия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. et al. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
- Zhao Z., Stephan C., Weickmann S. et al. Tissue-based microRNAs as predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy: what can we learn from past studies? *Int J Mol Sci* 2017;18(10):2023. DOI: 10.3390/ijms18102023.
- Epstein J. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S47–63. DOI: 10.1038/modpathol.2017.133.
- Bulten W., Pinckaers H., van Boven H. et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):233–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30739-9.
- Grasso S., Wu Y.M., Robinson D.R. et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487(7406):339–43. DOI: 10.1038/nature11125.
- Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:117–24. DOI: 10.2147/DDDT.S13029.
- Aloysius H., Hu L. Targeted prodrug approaches for hormone refractory prostate cancer. *Med Res Rev* 2015;35(3):554–85. DOI: 10.1002/med.21333.
- De Bono J.S., Logothetis C.L., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
- Penney K.L., Sinnott J.A., Fall K. et al. mRNA expression signature of Gleason grade predicts lethal prostate cancer. *Clin Oncol* 2011;29(17):2391–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6421.
- Zhang L., Wan S., Jiang Y. et al. Molecular elucidation of disease biomarkers at the interface of chemistry and biology. *J Am Chem Soc* 2017;139(7):2532–40. DOI: 10.1021/jacs.6b10646.
- Rosenberg E.E., Gerashchenko G.V., Hryshchenko N.V. et al. Expression of cancer-associated genes in prostate tumors. *Exp Oncol* 2017;39(2):131–7. PMID: 29483498.
- Klahan S., Huang C.C., Chien S.C. et al. Bioinformatic analyses revealed underlying biological functions correlated with oxaliplatin responsiveness. *Tumour Biol* 2016;37(1):583–90. DOI: 10.1007/s13277-015-3807-2.
- Hu Z., Zhang D., Hao J. et al. Induction of DNA damage and p21-dependent senescence by Riccardin D is a novel mechanism contributing to its growth suppression in prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(2):397–407. DOI: 10.1007/s00280-013-2365-9.
- Kaina B., Margison G.P., Christmann M. et al. Targeting O6-methylguanine DNA methyltransferase with specific inhibitors as a strategy in cancer therapy. *Cell Mol Life* 2010;67(21):3663–81. DOI: 10.1007/s00018-010-0491-7.
- Fan L., Fei X., Zhu Y. et al. Comparative analysis of genomic alterations across castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer via circulating tumor DNA sequencing. *J Urol* 2021;205(2):461–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000001363.
- Abida W., Armenia J., Gopalan A. et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00029. DOI: 10.1200/PO.17.00029.
- Lin H.P., Lin C.Y., Hsiao P.H. et al. Difference in protein expression profile and chemotherapy drugs response of different progression stages of LNCaP sublines and other human prostate cancer cells. *PLoS One* 2013;8(12):e82625. DOI: 10.1371/journal.pone.0082625.
- Berg K.D., Vainer B., Thomsen F.B. et al. Protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66(5):851–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.058.
- Flavin R., Pettersson A., Hendrickson W.K. et al. SPINK1 protein expression and prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2014;20(18):4904–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1341.
- Lei G., Liu S., Yang X., He C. TRIM29 reverses oxaliplatin resistance of P53 mutant colon cancer cell. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:8870907. DOI: 10.1155/2021/8870907.
- Chen Z., Gerke T., Bird V. et al. Trends in gene expression profiling for prostate cancer risk assessment: a systematic review. *Biomed Hub* 2017;2(2):1–15. DOI: 10.1159/000472146.
- Liu S., Garcia-Marques F., Zhang C.A. et al. Discovery of CASP8 as a potential biomarker for high-risk prostate cancer through a high-multiplex immunoassay. *Sci Rep* 2021;11(1):7612. DOI: 10.1038/s41598-021-87155-5.
- Zhang B., Zhang Z., Hu H. et al. Novel gene signatures predictive of patient recurrence-free survival and castration resistance in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):917. DOI: 10.3390/cancers13040917.
- Downes M.R., Xu B., van der Kwast T.H. et al. Gleason grade patterns in nodal metastasis and corresponding prostatectomy specimens: impact on patient outcome. *Histopathology* 2019;75(5):715–22. DOI: 10.1111/his.13938.
- True L., Coleman I., Hawley S. et al. A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(29):10991–6. DOI: 10.1073/pnas.0603678103.
- Heger Z., Gumulec J., Cernei N. et al. Relation of exposure to amino acids involved in sarcosine metabolic pathway on behavior of non-tumor and malignant prostatic cell lines. *Prostate* 2016;76(7):679–90. DOI: 10.1002/pros.23159.

29. Cortelo P.C., Demarque D.P., Dusi R.G. et al. A molecular networking strategy: high-throughput screening and chemical analysis of Brazilian cerrado plant extracts against cancer cells. *Cells* 2021;10(3):691. DOI: 10.3390/cells10030691.
30. Puyo S., Houédé N., Kauffmann A. et al. Gene expression signature predicting high-grade prostate cancer responses to oxalip- latin. *Mol Pharmacol* 2012;82(6):1205–16. DOI: 10.1124/mol.112.080333.
31. Dhanasekaran S.M., Barrette T.R., Ghosh D. et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature* 2001;412:822–6. DOI: 10.1038/35090585.
32. Luo J., Duggan D.J., Chen Y. et al. Human prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: molecular dissection by gene expression profiling. *Cancer Res* 2001;61(12):4683–8.
33. Welsh J.B., Sapinoso L.M., Su A.I. et al. Analysis of gene expression identifies candidate markers and pharmacological targets in prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(16):5974–8.
34. Best C.J., Gillespie J.W., Yi Y. et al. Molecular alterations in primary prostate cancer after androgen ablation therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(19 Pt 1):6823–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0585.
35. Amaro A., Esposito A., Gallina A. et al. Validation of proposed prostate cancer biomarkers with gene expression data: a long road to travel. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2–3):657–71. DOI: 10.1007/s10555-013-9470-4.
36. Lapointe J., Li C., Giacomini C.P., Giacomini C. et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67(18):8504–10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0673.
37. Singh D., Febbo P.G., Ross K. et al. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. *Cancer Cell* 2002;1:203–9. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00030-2.
38. Cunha G.R., Matrisian L.M. It's not my fault, blame it on my microenvironment. *Differentiation* 2002;70(9–10):469–72. DOI: 10.1046/j.1432-0436.2002.700901.x.
39. Alonso J.C.C., Reis L.O., Garcia P.V. et al. steroid hormone receptors as potential mediators of the clinical effects of dutasteride: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Mens Health* 2017;11(1):126–33. DOI: 10.1177/1557988315602961.
40. Gasent Blesa J.M., Marco V.G., Giner-Bosch V. et al. Phase II trial of oxaliplatin and capecitabine after progression to first-line chemotherapy in androgen-independent prostate cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2011;34(2):155–9. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181d6b453.

Вклад авторов

М.В. Логинова: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи;
В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.V. Loginova: developing the article design, article writing;
V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Логинова / M.V. Loginova: <https://orcid.org/0000-0002-1550-6069>
В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>
И.Р. Гилязова / I.R. Gilyazova: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.11.2020. **Принята к публикации:** 20.04.2021.
Article submitted: 06.11.2020. **Accepted for publication:** 20.04.2021.

Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы)

Л.И. Белякова, А.Н. Шевченко, А.Б. Сагакянц, Е.В. Филатова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037
Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Любовь Игоревна Белякова drlbelyakova@yandex.ru

Обзорная статья посвящена основным проблемам диагностики и раннего прогнозирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, на долю которого, по данным статистики, приходится 75 % всех впервые выявленных случаев рака мочевого пузыря. В клетках уротелия, как показывают результаты многих исследований, выявлены хромосомные нарушения, обуславливающие развитие немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В обзоре обозначены основные проблемы существующих диагностических систем при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, их недостатки и ограничения использования в повседневной работе. Отдельное внимание уделяется опухолевым стволовым клеткам, которые принимают активное участие в развитии рецидивов злокачественных новообразований, а также играют важную роль в развитии химио- и радиорезистентности опухолевых клеток. Определение их значимости в диагностике, выявлении рецидива заболевания и возможности использования полученных данных для корректировки терапевтических методов лечения в онкологии является одной из основных задач.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, опухолевые стволовые клетки, рецидив, иммуногистохимия, иммунофлуоресценция, маркер

Для цитирования: Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Сагакянц А.Б., Филатова Е.В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(2):145–56. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156.

Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review)

L.I. Belyakova, A.N. Shevchenko, A.B. Sagakyants, E.V. Filatova

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Lyubov' Igorevna Belyakova drlbelyakova@yandex.ru

This review article is devoted to the main problems of early diagnostic and prognosis of non-muscle-invasive bladder cancer, which accounts for 75 % of all newly detected cases of bladder cancer according to statistics. Chromosomal disorders that have been detected in urothelial cells can lead to the development of non-muscle-invasive bladder cancer. The review highlights the main problems of existing diagnostic systems for bladder cancer, their disadvantage and limitations of use in practice. Special attention is given to tumor stem cells, which are actively involved in the development of relapses of malignant neoplasms, and, also play an important role in the development of chemo – and radioresistance of tumor cells. Their significance in the diagnosis, detection of disease recurrence and the possibility of using the data obtained to adjustment therapeutic methods of treatment in oncology is one of the main tasks in cancer pathology.

Key words: bladder cancer, non-muscle-invasive bladder cancer, tumor stem cells, relapse, immunohistochemistry, immunofluorescence, marker

For citation: Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Sagakyants A.B., Filatova E.V. Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):145–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается важнейшей проблемой в структуре общей онкологической заболеваемости и составляет 4,5 % всех злокачественных новообразований. Без соответствующей и своевременной помощи данная онкопатология может привести к тяжелой инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни больных. Ежегодно в мире регистрируют около 400 тыс. новых случаев заболевания [1]. РМП занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 17-е место у женщин в мире [2]. В структуре общей (оба пола) онкологической заболеваемости в России РМП занимает 13-е место (2,8 %). У мужчин данная патология занимает 9-е место, формируя при этом значимую по удельному весу группу злокачественных опухолей органов мочеполовой системы, составляя 25,1 % всех злокачественных новообразований. Абсолютное число случаев впервые установленного диагноза РМП в России составило у мужчин 13 479, у женщин — 3947. По возрастному составу преобладают пациенты старше 65 лет, в России они составляют 78,4 %. Средний возраст заболевших в России мужчин — 66,9 года, женщин — 69,7 года [3]. Немышечно-инвазивный РМП (НМИРМП) на стадиях Ta, T1, карциномы *in situ* (CIS) по классификации TNM составляет 70–80 % случаев [2], мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) на стадии T2 и выше, а также метастатические формы — 25 % [4].

Показатель заболеваемости РМП в России в 2019 г. составил 77,1 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста — 2,68 %. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа больных, впервые поставленных на учет в предыдущем году) в России в 2019 г. составила 14,3 %. По статистике, заболеваемость среди мужского населения выше в 4,5 раза, чем среди женского. В Южном федеральном округе в 2019 г. были поставлены на учет 1616 человек с впервые диагностированным РМП, в Ростовской области — 428 человек [5].

В настоящее время методы лечения и прогнозирования дальнейшего течения РМП основываются на гистологической структуре опухоли (G), а также на степени инвазивности по классификации TNM. Несмотря на это, отдаленные результаты лечения больных, относящихся к одним и тем же классификационным группам и получающих идентичное лечение, могут значительно различаться. В связи с этим для полноценного прогнозирования течения РМП необходима дополнительная информация о свойствах опухоли помимо стадии, степени дифференцировки, гистологического варианта, также следует учитывать индивидуальные факторы, определяющие клиническое поведение и биологическую агрессивность новообразования [6].

Трансуретральная резекция мочевого пузыря в настоящее время является наиболее достоверным и мало-

инвазивным методом окончательной постановки диагноза с последующей гистологической верификацией исследованного удаленного материала, с помощью которой возможно определить глубину инвазии и степень дифференцировки опухоли [7]. Согласно таблицам Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for the Research and Treatment of Cancer, EORTC) можно оценить риски прогрессирования и развития рецидива опухоли.

Общая 5-летняя выживаемость больных НМИРМП составляет более 70 % [2, 8]. Для этой группы несвойственно прогрессирование. Для инвазивной формы опухоли (pT2, pT3, pT4) этот показатель составляет 20–30 %. Данная патология отличается довольно агрессивным течением и высокой смертностью. Показатель 5-летней выживаемости для пациентов с метастатическим РМП составляет менее 6 % [9].

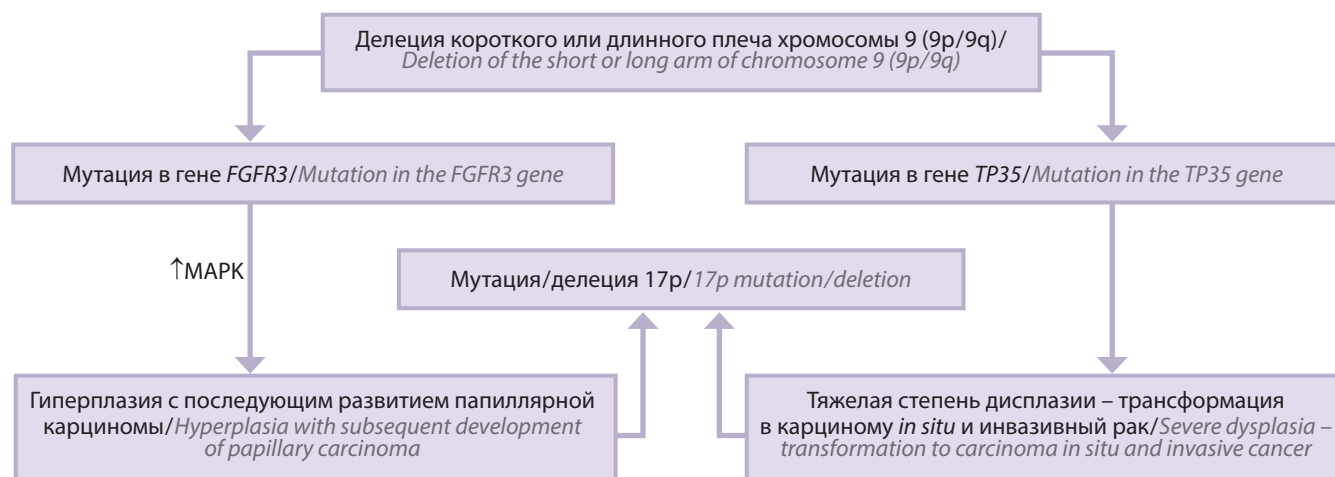
Патогенез рака мочевого пузыря

Согласно гистологическому анализу мочевого пузыря, его стенка состоит из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной оболочки, подсерозной основы, серозной оболочки и адвентициальной оболочки [10].

Трансформация здоровой эпителиальной клетки в злокачественную происходит путем накопления достаточного количества поврежденных генов (*FGFR3*, *HRAS*), которые отвечают за основные физиологические процессы, такие как морфологическая дифференцировка, пролиферация, апоптоз. Все это может привести к повреждению отдельно составляющих регуляторных сетей, а также ключевых перекрестных звеньев нескольких сигнальных путей. Научно доказано, что НМИРМП развивается в основном путем активации онкогенов, а МИРМП — за счет инактивации генов-супрессоров опухолевого роста (см. рисунок) [11].

Под действием канцерогенов в эпителии мочевого пузыря нарушаются механизмы контроля клеточного цикла, при этом основным в развитии РМП принято считать делецию короткого или длинного плеча хромосомы 9. В дальнейшем пути развития МИРМП и НМИРМП несколько различаются.

При НМИРМП происходит мутация в гене *FGFR3*, под действием которой усиливается экспрессия MAPK (митоген-активированной протеинкиназы), сигнального пути, аналогичного *HRAS*. Для активации MAPK-каскадов характерна усиленная экспрессия транскрипционных факторов, которые стимулируют клеточное деление, что в итоге приведет к злокачественному превращению эпителия. Данные изменения ведут к усиленной пролиферации эпителия, гиперплазии, а в дальнейшем к трансформации в папиллярный неинвазивный рак (умеренно-дифференцированная и высокодифференцированная степени злокачественности) [12].



Молекулярно-генетический путь развития рака мочевого пузыря (воспроизведено из [13] с изменениями)
Molecular pathway of bladder cancer development (adapted from [13] with changes)

Развитие МИРМП происходит вследствие повреждения генов-супрессоров опухолевого роста, а именно *TP53*, *RBI*, *PTEN*, что приводит к нестабильности генома и развитию большого количества молекулярно-генетических aberrаций [14]. Этот же процесс трансформации характерен для развития тяжелых дисплазий уротелия. Опухоль может трансформироваться в CIS (на стадии гиперплазии или дисплазии) при делеции 17p или его мутации, что приведет к поломке гена *TP53*, в результате высока вероятность развития инвазивной уротелиальной карциномы.

Согласно вышеперечисленному ключевым моментом, который приводит к развитию РМП, является делеция короткого или длинного плеча хромосомы 9 (9p/9q). Мутации в гене *FGFR3* или *TP53* определяют дальнейший путь развития карциномы. Гиперплазия, характерная для мутации в гене *FGFR3*, в последующем может развиваться в папиллярную неинвазивную (поверхностную) карциному с гистологической дифференцировкой опухолевых клеток (высокой и умеренной).

Вследствие мутации или делеции в гене *TP53* может развиваться дисплазия тяжелой степени, CIS и МИРМП.

У больных с впервые выявленными образованиями мочевого пузыря возникает вопрос о дальнейшей тактике лечения. Согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи одним из методов диагностики является исследование сывороточных и мочевых белков.

Молекулярная диагностика

В последнее время остро встает вопрос о ранней предикции и превенции развития РМП, от чего зависит течение заболевания и его исход, а также своевременное оказание квалифицированной помощи.

В настоящее время молекулярная диагностика РМП остается актуальной проблемой при выявлении прогрессирования, рецидивирования, а также при первичной диагностике заболевания.

Серологические биомаркеры РМП считаются одними из перспективных показателей для выбора тактики ведения и лечения больных. На основании биологии РМП соответствующие биомаркеры и были отобраны в зависимости от механизма действия определенного белка. Чаще используется анализ антител с помощью одного из распространенных иммунологических и биохимических методов исследования, таких как ELISA или EIA. Для более точного результата, который определяется специфичностью антител, используют сэндвич-анализы (т.е. нескольких антител) [15].

В докторской диссертации О.Е. Молчанов в качестве прогностических и предиктивных факторов выявил ряд цитокиновых показателей (концентрация, спонтанная и стимулированная продукция интерлейкинов 6, 8 и 10, интерферона γ , фактора некроза опухоли α), а также изменения в отдельных популяциях лимфоцитов ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+CD25^+FoxP3$, $CD3^-CD16^+$, $CD3^-16^+HLA-DR^+$). Однако эти исследования крови больных проведены без учета локальных особенностей, хотя лимфоцитарная инфильтрация опухолей мочевого пузыря отмечена в ряде работ, такие опухоли даже отдельно выделены в классификации [16]. Сообщается о том, что инфильтрация не была связана с инфекцией [17]. А.А. Блинников и Е.В. Рязанцев предположили прогностическую значимость содержания цитокинов фактора некроза опухоли α и интерферона γ в сыворотке для оценки риска рецидива заболевания после операции, однако в исследованной ими группе больные имели различную распространенность процесса — от pTa до pT3 [18].

Цитологическое исследование мочи на сегодняшний день наиболее часто используется как диагностический неинвазивный метод в клинической практике.

Тесты для диагностики РМП представлены в таблице. Несмотря на многообразие маркеров, точность методик и их прогностическая ценность недостаточно высоки.

Характеристики биомаркеров рака мочевого пузыря при исследовании мочи
Characteristics of urine biomarkers of bladder cancer

Маркер Marker	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Регистрация FDA FDA approval
UBC-тест (Urinary Bladder Cancer) UBC-test (Urinary Bladder Cancer)	48,5 для G ₁ 76,0 для G ₃ 48.5 for G ₁ 76.0 for G ₃	95	Да Yes
ВТА-тест (Bladder Tumor Antigen) BTA-test (Bladder Tumor Antigen)	51,4 для G ₁ 87,5 для G ₃ 51.4 for G ₁ 87.5 for G ₃	90	Да Yes
Определение уровня цитокератина 19 (CYFRA 21-1) Measurement of cytokeratin 19 level (CYFRA 21-1)	55,7 для G ₁ 91,9 для G ₃ 55.7 for G ₁ 91.9 for G ₃	85,5	Да Yes
NMP22	53,4 для G ₁ 77,4 для G ₃ 53.4 for G ₁ 77.4 for G ₃	94,1	Да Yes
Тест ImmunoCyt/uCyt+	79,3 для G ₁ 92,1 для G ₃ 79.3 for G ₁ 92.1 for G ₃	80 для G ₁ 92 для G ₃ 80 for G ₁ 92 for G ₃	Да Yes
UroVysion	30–72	63–95	Да Yes
Определение уровня матриксных металлопротеиназ (ММП) Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs)	72,1	77,2	Да Yes
UroMuTERT Assay	80,5	89,8	Нет No
CxBladder Assay	91–95	85	Нет No
Xpert BC Monitor	84	91	Нет No
Тест-система CertNDx Bladder Cancer Assay CertND Bladder Cancer Assay	90–94	51	Нет No
Тест-система UroSEEK UroSEEK assay	96	88	Нет No

Примечание. FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.
Note. FDA — United States Food and Drug Administration.

Ниже представлены характеристики биохимических маркеров НМИРМП.

- **ВТА-тест (Bladder Tumor Antigen)** основан на определении в моче антигена ВТА опухоли мочевого пузыря, фактора комплемента Н, методом иммунопреципитации. Чувствительность ВТА-теста составляет 70 %, специфичность — 90 %. Выявлена корреляция чувствительности теста со степе-

нью дифференцировки опухоли: отмечается увеличение чувствительности с 17 % при G₁ до 64 % при G₂ и до 92 % при G₃ [19].

- **Тест ImmunoCyt/uCyt+** — исследование специфических опухолевых клеток с помощью моноклональных антител (ImmunoCyt). Данный тест выявляет флуоресцентно меченные антитела к муцинам и канцероэмбриональному антигену в слущенных

опухолевых клетках мочи. Специфичность метода составляет 92 % для низкодифференцированных опухолевых клеток, но в случае высокодифференцированных клеток не достигает и 80 % [20]. В исследовании С. Мian и соавт. была выявлена высокая чувствительность теста у больных с наиболее высокой гистологической стадией заболевания (79,3 % для G₁, 84,1 % для G₂, 92,1 % для G₃) [21, 22].

- **Определение матриксных металлопротеиназ (ММП).** Одну из главных ролей в инвазии злокачественных клеток отводят протеолитическим ферментам, в частности ММП [23, 24]. В исследовании А.Н. Шевченко и соавт. была установлена корреляция повышенного количества ММП9 в моче со стадией первичного РМП (Ta–T1), степенью дифференцировки опухоли, прогнозом прогрессирования заболевания [25, 26]. Однако в связи с низкими показателями чувствительности и специфичности данный вид исследования весьма сомнителен в применении.
- **UroVysion** (разработка компании Abbot Molecular) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) как диагностический тест у пациентов с гематурией при подозрении на РМП. Чувствительность теста составляет 71 %, специфичность — 66 % [27]. Метод основан на выявлении в осадке мочи клеток со специфическими изменениями количества хромосом 3, 7, 17 и локуса 9p21 (CDKN2A) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [24]. В случае появления в моче клеток с измененным кариотипом, если при анализе 25 атипичных клеток у 4 из них выявлены aberrации 2 и более исследуемых хромосом или 12 клеток и более несут гомозиготную делецию короткого плеча хромосомы 9 локуса 21, это связано с наличием опухолевых клеток в мочевом пузыре. Было проведено многоцентровое исследование, в котором оценивалась клиническая значимость положительного анализа FISH у пациентов без видимой опухоли и с отрицательным результатом цитологического исследования. Медиана наблюдения составила 26 (3–104) мес. У пациентов с положительным результатом FISH среднее время до рецидивирования составило 12,6 мес по сравнению с 17,9 мес у пациентов с отрицательным результатом FISH [28].
- **UBC-тест** — определение в моче экспрессии гиалуроновой кислоты, гиалуронидазы, цитокератинов 8 и 18. В практике имеется 2 варианта данного теста: количественный, основанный на иммуноферментном анализе (UBC IRMA); качественный, основанный на доказательстве правильности концепции (POC) (UBC Rapid). Чувствительность и специфичность могут варьировать от 12 до 80 % и от 77 до 92 % соответственно. Отмечено повы-

шение общей чувствительности до 77,4 % при сочетании данного теста с цистоскопией при уменьшении его специфичности [19]. Чувствительность данного метода для первичных пациентов составляет 60–78 %, специфичность — 95 %. Выявлена корреляция стадии опухолевого процесса с пролиферативной активностью опухолевых клеток. Чувствительность UBC-теста при pTa составила 62,1 %, при pT1 — 53,8 %, при pT2 — 80 %. При гистологической дифференцировке G₁–G₃, стадии pTa — 66,6 %, pT1 — 60 %, pT2 — 68,7 %.

- **CYFRA 21-1** — растворимый фрагмент цитокератина 19. Чувствительность при выявлении уротелиального рака составляет 41 %, при плоскоклеточном раке чувствительность достигает 54 %. В 3 однозначных исследованиях маркер показал чувствительность 64,4 %, специфичность — 85,5 % [15].
- **NMP22, NMP22 kit и NMP22 BladderChek** (Alere, США) — тесты ELISA, нацеленные на ядерный матричный белок, который является структурной частью ядра клетки, избыточно экспрессируется в клетках РМП. Изоформа NMP22 высвобождается в моче вследствие апоптоза, и ее количество выше в опухолевых клетках, чем в нормальном уротелии. Существуют 2 анализа для определения NMP в моче: NMP22BC — количественный тест ELISA и NMP22 BladderCheck — качественный тест [21].

В последнее время активно изучаются генетические (мутации, экспрессия, метилирование) маркеры НМИРМП. Ниже представлены некоторые из них, их изучение в последнее время является наиболее перспективным. Многие из этих исследований не зарегистрированы FDA и являются лишь аналитическими системами.

- **UroMuTERT Assay** — аналитическая система, которая основывается на определении мутаций в промоторе гена, кодирующего теломеразную обратную транскриптазу (Telomerase Reverse Transcriptase, TERT). В 2019 г. было проведено исследование при участии сотрудников Международного агентства по изучению рака совместно с учеными Протестантской клиники Лиона (Франция) и Института онкологии Порту (Португалия). В исследование были включены 93 пациента (76 мужчин и 17 женщин) из Франции, средний возраст которых составил 72 года. Как НМИРМП классифицировались 90,3 % случаев, как РМП низкой степени злокачественности — 40,9 %, как РМП высокой степени злокачественности — 59,1 %. Также в исследование были включены 50 пациентов (45 мужчин и 5 женщин) из Португалии, средний возраст которых составил 68 лет. Как НМИРМП классифицировались 64 % случаев, из них 24 % — низкой степени злокачественности, 76 % — высокой степени злокачественности. Созданный ДНК-тест значительно опередил стандартный

цитологический тест по чувствительности (86,1 % против 23,0 %) и способности обнаружить заболевание на ранних стадиях [29]. В 2017 г. было проведено исследование с участием 348 пациентов, которым выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря, и исследование TERT-мутации в качестве предиктора рецидива заболевания. Чувствительность данного метода составила 80,5 %, специфичность — 89,8 % [30].

- **CxBladder Assay** (Pacific Edge, Новая Зеландия) включает 3 различных лабораторных тест-системы. Не зарегистрирована FDA. **CxBladder Triage** — диагностический тест для пациентов, имеющих в анамнезе только гематурию. Обладает более высокой чувствительностью, чем цитологическое исследование мочи у больных РМП низкой степени злокачественности (68 % для стадии pTa), специфичность составляет 85 %. Авторы утверждают, что при использовании данного теста можно избежать проведения цистоскопии [31]. **CxBladder Detect** — тест-система, анализирующая в осадке мочи экспрессию 5 генов: *IGFBP5*, *HOXA13*, *MDK*, *CDK1* (биомаркеры, связанные с ростом и распространением опухолевой ткани) и *CXCR2* (биомаркер воспаления, который используется для уменьшения числа ложноположительных результатов путем выявления пациентов с доброкачественными заболеваниями). **CxBladder Monitor (CxbM)** — тест, используемый для оценки рецидива заболевания у пациентов с РМП в анамнезе. На базе 3 госпиталей в Новой Зеландии было выполнено крупное исследование — проведены 443 теста у 309 пациентов: у 257 (83,2 %) группы низкого риска и у 52 (16,8 %) группы высокого риска. После тестирования у пациентов группы низкого риска с отрицательным результатом CxbM ($n = 108$) рецидивов в течение первого периода не наблюдалось. Цистоскопия проводилась в среднем через $10,3 \pm 3,9$ мес после тестирования. Выявлено 3 рецидива во время цистоскопии через $2,7 \pm 3,4$ мес у 53 пациентов группы низкого риска с CxbM-положительным статусом. В группе высокого риска 39 (79,6 %) из 49 пациентов имели CxbM-отрицательный статус без подтвержденных рецидивов, 10 (20,4 %) пациентов — CxbM-положительный статус с 4 подтвержденными рецидивами. Данное исследование обладает высокой чувствительностью (91–95 %), может быть использовано для мониторинга больных и позволит сократить проведение инвазивных методов, таких как цистоскопия, в периоде наблюдения за больными [32].
- **Xpert BC Monitor** — тест, измеряющий 5 целевых матричных РНК (*ABL1*, *CRH*, *IGF2*, *UPK1B* и *ANXA10*) с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Не зарегистрирован

FDA. В одном из исследований, в которое были включены 828 пациентов (средний возраст 64,5 года; 467 мужчин, 401 из них никогда не курил), чувствительность Xpert BC Monitor составила 78 %, специфичность — 84 % [33]. По данным проспективного исследования оценки эффективности Xpert BC Monitor, которое включило анализ 155 образцов мочи, полученных от 140 пациентов с НМИРМП, чувствительность теста составила 84 %, специфичность — 91 %. Результаты Xpert BC Monitor были значительно выше, чем при цитологическом исследовании мочи (76 % против 33 %) [34].

- **Тест-система UroSEEK** разработана в 2019 г., не зарегистрирована FDA. Заключается в проведении анализа анеуплоидий и точковых мутаций в 11 генах. Были исследованы 2 группы больных: 1-я — пациенты с гематурией или симптомами нижних мочевых путей; 2-я — пациенты, находящиеся под наблюдением по поводу предшествующего РМП (когорты наблюдения). Образцы мочи были проанализированы на наличие мутаций в 11 генах и анеуплоидии. Выявлены высокие чувствительность и специфичность при первичном РМП — 96 и 88 %, при диагностике рецидивов — 74 и 72 % соответственно [35].

Несмотря на то что моча является одним из основных материалов для исследования при РМП и цитология мочи остается важным элементом диагностики гематурии [36], методы, которые используются для выявления соответствующих показателей, обладают достаточно низкой чувствительностью, в связи с чем не представляется возможным говорить об эффективности данных лабораторных методов.

Также применяются иммуногистохимические методы для непосредственного определения некоторых маркеров в ткани опухоли, полученной при операции или биопсии. В частности, измеряются уровни экспрессии следующих маркеров:

- Уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности (PCNA и Ki-67). В работе М.В. Ковылиной и соавт. была доказана корреляция повышенной экспрессии антигена Ki-67 с рецидивом заболевания: чем выше экспрессия данного антигена, тем наиболее вероятно развитие рецидива НМИРМП. Чувствительность данного теста — 70,7 % [36].
- Уровень экспрессии CD95. В работе Ю.Ю. Андреевой изучались факторы апоптоза, а именно bcl-2, bcl-x, CD95. Выявлено отсутствие экспрессии CD95 в клетках опухоли в противоположность сильной положительной реакции в клетках нормального уротелия, лишь в единичных наблюдениях отмечена экспрессия в клетках карциномы [37].
- Уровни экспрессии факторов апоптоза bcl-2, bcl-x. В работе Ю.Ю. Андреевой выявлено, что экспрес-

сия bcl-x в случаях карциномы G₁ была более выраженной, чем при низко- и умеренно-дифференцированной инвазивной карциноме (G₂ и G₃), тогда как положительная реакция с bcl-2 при низко- и умеренно-дифференцированной карциноме практически отсутствовала в опухолевых комплексах [37]. Иммунореактивность bcl-2 связана со снижением выживаемости при T1G₃ [32] и в сочетании с p53 может быть фактором неблагоприятного прогноза при НМИРМП.

- Уровень циклина D1 — белка, входящего в семейство циклинов D и являющегося белковым продуктом гена *CCND1*. Амплификация гена циклина D1 нередко сопровождается амплификацией центрального региона и формированием двойных ацентрических мини-хромосом (double minute chromosomes), представляющих собой свободно плавающие в цитоплазме копии многократно амплифицированного региона короткого плеча хромосомы 11, способные к самостоятельной репликации. Положительная корреляция высокой гетерогенности опухоли, аномалий центросом с амплификацией гена *CCND1* была обнаружена при карциномах мочевого пузыря T1G₃. При I стадии РМП (T1 по классификации TNM), которая сопровождается развитием хромосомной аномалии, амплификация гена *CCND1* приводит к существенному уменьшению безрецидивной и общей выживаемости больных. С увеличением стадии опухолевого процесса и снижением степени дифференцировки повышается экспрессия циклина D1 [38]. Также выявлена корреляция экспрессии циклина D1 и p27 со стадией и степенью злокачественности опухоли, но корреляции с развитием рецидива и прогрессированием заболевания не обнаружено.
- Уровни белков-регуляторов клеточного цикла p16. С увеличением стадии опухолевого процесса и снижением степени дифференцировки снижается экспрессия белка p16 [39].
- Уровень опухолевого супрессора p53. Мутации гена *TP53* обнаруживают в 50–60 % новообразований более 50 различных типов опухолей. При РМП установлена высокая корреляция экспрессии мутантного *TP53* со стадией T и степенью злокачественности. Его гиперэкспрессия рассматривается как фактор отрицательного прогноза, так как связана с низкодифференцированными и распространенными опухолями. Также имеется корреляция митотического индекса с сосудистой инвазией [40].
- Уровни рецепторов фактора роста. В работе Ю.Ю. Андреевой выявлена умеренная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) в 2,7 % опухолей G₁, в 7,9 % G₂ и в 25 % G₃ и рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) (потенциальные маркеры опухолевого ангиогенеза) [37].

- Тест-система CertNDx Bladder Cancer Assay (Predictive Biosciences, США) — коммерческий тест, основанный на генетическом анализе мутаций в гене *FGFR3*. Данные исследования анализа мутаций *FGFR3*, проведенного С.А. Fernandez и соавт., были объединены с результатами других молекулярных тестов, включая ММП2 и метилирование генов *TWIST1* и *NID2*. Чувствительность обнаружения рецидива РМП составила 92 %, специфичность — 51 % [41].

- Уровень сурвивина — эндогенного пептида, который является одним из ингибиторов апоптоза. При НМИРМП было выявлено наличие сурвивина в 50 % опухолей и в 92 % циркулирующих опухолевых клеток. При исследовании в 437 случаях РМП и 313 контрольных пробах чувствительность составила 69,4 %, специфичность — 88,3 % [15].

Прогрессирование заболевания, метастатический процесс, а также процесс возникновения и развития устойчивости к терапии определяются особенностями экспрессии некоторых генов, изменением фенотипа злокачественных клеток, которые сопровождаются метаболическими, морфологическими и иммунологическими изменениями. Все эти свойства опухолей связывают с наличием отдельной субпопуляции клеток — опухолевыми стволовыми клетками (ОСК) [42].

Впервые данные клетки были выделены D. Bonnet и J.E. Dick при остром миелолейкозе CD34⁺/CD38[–], а в дальнейшем — при различных солидных опухолях [43]. Главной отличительной чертой ОСК является их немногочисленность. Также остро встает вопрос о выделении данной группы клеток для дальнейшего исследования. Для верификации используют определенные маркеры, в качестве которых могут выступать белки с разнообразными функциями, выявляемые с применением метода проточной цитометрии или иммуногистохимических подходов. Для выделения ОСК используют флуоресцентно-активируемый сортинг клеток, иммуномагнитную сепарацию [42].

Маркерами ОСК могут выступать адгезивные белки (CD44, CD133, CD15, CD166, EpCAM), активаторы сигнальных путей (CD24, CD90), рецепторы цитокинов (CD117, CXCR4). Однако, несмотря на это, профиль поверхностных маркеров, качественные и количественные их характеристики могут значительно изменяться под действием различных экзогенных и эндогенных факторов, в связи с чем фенотип ОСК будет отличаться у разных пациентов.

При РМП впервые ОСК были обнаружены в 2009 г. K.S. Chan и соавт., при МИРМП выявлено их большее количество, чем при НМИРМП [23]. Предположительно вертикальная линейная иерархия опухолевых клеток в уротелиальных карциномах может имитировать цитоархитектонику нормального физиологического уротелия. Иерархическая организация клеток уротелия

может быть представлена следующим образом: на краю базальной мембраны дифференцировка является низкой, а пролиферативная способность — наибольшей. С другой стороны, в поверхностных/зонтичных клетках пролиферативная способность уменьшается, клетки становятся высокодифференцированными ближе к просвету. Один слой базальных стволовых клеток взаимодействует с базальной мембраной посредством внеклеточного матрикса, который служит механизмом для стромальных эпителиальных взаимодействий. Данное взаимодействие осуществляется с помощью экспрессии рецепторов базальных клеток ламинина (рецептор ламинина 67LR), интегринов (интегрин $\beta 4$) и гиалуроновой кислоты (CD44). Как и базальные клетки в других типах эпителия, базальные клетки уротелия отличаются высоким уровнем кератинов 5, 14 и 17, а также низким уровнем или отсутствием молекулы адгезии семейства карциноэмбриональных антигенов CEACAM6 и кератинов 8 и 18 [13]. Маркерами ОСК при РМП являются CD44, CD133, CD47, CD49, кератин 14, 67LR (67-kD рецептор ламинина) [44].

В последнее время активно изучается роль ОСК в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Большинство противоопухолевых препаратов направлены на устранение большей части опухолевых масс, которая чувствительна к противоопухолевому агенту, но после этого остается ядро в виде ОСК, которые, в свою очередь, могут обладать способностью к восстановлению, пролиферации и прогрессированию заболевания. Идентификация ОСК является новым шагом в развитии терапевтических методов лечения онкопатологии [45, 46].

Развитие воспалительной реакции, посредством которой в опухоль вовлекаются макрофаги, продуцирующие, в свою очередь, интерлейкин 6, эпидермальный фактор роста 8 (EGF-8) и др., способствует увеличению количества ОСК [45]. Опухольассоциированные фибробласты продуцируют ряд цитокинов (VEGF — один из наиболее мощных ангиогенных цитокинов [47], HGF и др.), которые активируют сигнальные пути Wnt, Notch, вызывая переход опухолевых клеток в стволовое состояние. В ряде работ отмечено, что маркеры ОСК являются мишенями сигнальных путей (например, для Wnt-сигнального пути таковые мишени — CD44, CD24, CD133, гены ABC-транспортеров, EpCAM). Например, гиперэкспрессия Wnt-сигнального пути сопровождает онкотрансформацию, увеличивая вероятность эпителиально-мезенхимального перехода [48, 49]. Также в поддержании фенотипа ОСК важная роль принадлежит гипоксии, в условиях которой в клетках активируются молекулы семейства HIF, запускающие экспрессию генов целого ряда транскрипционных факторов (OCT4, SOX, Nanog), характерных для эмбриональных стволовых клеток, что влияет на фенотипические характеристики и свойства ОСК [26].

Таким образом, в условиях тесного взаимодействия с гетерогенными компонентами ниши (к которой относятся опухолевые клетки, ОСК, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелий, клетки иммунной системы, фибробластоподобные клетки стромы, различные компоненты экстрацеллюлярного матрикса), связанной с запуском аутокринных/паракринных сигнальных каскадов (Wnt, Notch, Hedgehog), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и рецепторзависимых тирозинкиназ (например, c-met, egf, pdgf), формируются возможность поддержания ОСК, запуск дедифференцировки трансформированных клеток [23].

Свойствами ОСК могут обладать клетки, которые экспрессируют различные маркеры. Доказано, что маркеры, выявляемые на ОСК, могут присутствовать на соматических клетках человека (эмбриональных и мезенхимальных стволовых). Маркеры не только «помечают» ОСК, но и важны для проявления их свойств, так как связаны с активацией генов и сигнальных путей, регулирующих стволовость, в связи с чем они часто рассматриваются как потенциальные мишени для направленной на ОСК терапии. В последнее время изучается экспрессия маркеров ОСК, которую можно определить с помощью иммуногистохимических методов или иммунофлуоресценции непосредственно в тканях человека и которая может оцениваться как возможный прогностический признак и предиктор ответа на терапию [26].

По данным М.В. Немцовой и Н.Е. Кушлинского, при РМП ОСК имеют иммуногистохимическое сходство с нормальными базальными клетками, так как оба вида клеток экспрессируют CK5, CK17, CD44 и цепи ламинина. Тем не менее в литературе указывается на гетерогенность ОСК [12]. В частности, в работе М.В. Пучинской сообщается о маркерах CD44, CD133, CD24 для стволовых клеток РМП [44].

Наиболее часто выявляемыми в опухолях различных локализаций маркерами ОСК являются CD44, CD133, CD24. Рассмотрим подробнее эти опухолевые маркеры.

- **CD44** — молекула клеточной адгезии, в последнее время этот маркер считается одним из основных опухолевых маркеров ОСК. Этот трансмембранный гликопротеин участвует в различных сигнальных путях, таких как Ras-MAPK, которые стимулируют рост и подвижность клетки. Также, получая сигнал из микроокружения, он способен тормозить рост, инвазию опухолевых клеток, индуцировать апоптоз, может участвовать в торможении ангиогенеза или опухолевой трансформации и метастазировании. CD44 участвует в защите ОСК от повреждающего действия активных форм кислорода путем усиления синтеза восстановленного глутатиона. Частая и значительная экспрессия CD44 в нормальных тканях и опухолях противоречит представлению об относительной редкости

ОСК, поэтому, вероятно, для выявления ОСК необходима комбинация CD44 с другими маркерами, например CD133 или CD24 [45].

- **CD133 (AC133, промнинин 1)** — гликопротеин, обнаруженный X. Yu и соавт. в 1997 г. на гемопоэтических стволовых клетках [26]. Существуют 3 изоформы: CD133-1, CD133-2, CD133-3. Экспрессия CD133 повышается при снижении напряжения кислорода в ткани посредством сигнального пути Wnt/ β -катенин и генов, которые участвуют в поддержании плюрипотентности и самообновления ОСК, — *HIF1 α* , *SOX2* и *OCT4*. Метилирование промотора CD133 может быть одним из механизмов потери его экспрессии в дифференцированных клетках. Точный механизм связи CD133 со свойствами ОСК неизвестен [44].
- **CD24** — сильно гликозилированный сиалогликопротеин, находящийся на 6q21. Обладает различными функциями: межклеточным и клеточно-матриксным взаимодействием, пролиферацией, адгезией, инвазией, миграцией, роллингом по эндотелию, метастазированием опухолевых клеток. Экспрессируется на мембране, а также внутриклеточно, в большей степени на дифференцированных клетках. В норме присутствует в предшественниках В-лимфоцитов, нейтрофилах, нервной ткани, кератиноцитах, эпителии почечных канальцев. Повышенная экспрессия CD24 выявлялась при В-клеточной лимфоме, раке почки, поджелудочной железы, назофарингеальном, гепатоцеллюлярном раке, мелкоклеточном раке легкого, карциноме из клеток Меркеля и опухолях нервной системы. Данные об экспрессии CD24 в ОСК остаются противоречивыми.

Поскольку ни один из известных на сегодняшний день маркеров ОСК не позволяет полностью выделить эту популяцию клеток, во многих работах используют комбинацию нескольких маркеров для лучшего «обогащения» ОСК. В последнее время большинство работ по иммуногистохимическому выявлению маркеров ОСК в различных опухолях (с оценкой их коэкспрессии и без нее) направлено на определение их связи

с клинико-морфологическими характеристиками опухолей и прогнозом. Кроме экспрессии маркеров ОСК или их комбинаций в качестве прогностических факторов использовалась «генетическая подпись» ОСК или присутствие в крови циркулирующих ОСК. Так, по мнению М.В. Пучинской, с учетом имеющихся данных о важной роли ОСК в биологии опухолей и их потенциальной роли как новых мишеней для противоопухолевой терапии исследование маркеров ОСК представляется весьма перспективным [44].

Варианты терапии опухолей, которые направлены на уничтожение клеток с фенотипом ОСК посредством блокирования путей, приводящих к возникновению и поддержанию данных клеток, являются в настоящее время очень перспективными.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день имеется большое количество маркеров прогноза РМП, однако, к сожалению, многие из них трудновыполнимые и дорогостоящие, что осложняет их применение в клинической практике. Существуют тест-системы (ВТА-тест, UBC-тест, NMP22, ImmunoCyt, UroVysion и др.), которые могут использоваться для ранней диагностики рецидива РМП, но в настоящее время они не рекомендованы для применения в клинической практике. Несмотря на все научные работы, связанные с поиском новых эффективных методов диагностики, перспективы изучения генетических маркеров, ОСК и их влияния на процессы возникновения, метастазирования остаются ведущими. К сожалению, многие генетические маркеры, которые изучаются, имеют ряд недостатков (высокий уровень ложноположительных результатов, дороговизна, длительность тестирования, отсутствие соответствующего оборудования и сотрудников). В настоящее время некоторые из них являются лишь аналитическими системами и не зарегистрированы FDA, что не позволяет использовать их в практике. Биологические особенности ОСК также изучены недостаточно, но данное направление считается очень перспективным, что в дальнейшем может позволить эффективнее бороться со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дзидзария А.Г., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря. РМЖ 2019;(2):56–60. [Dzidzaria A.G., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Current issues in molecular diagnostics of bladder cancer. RMZh = RMJ 2019;(2):56–60. (In Russ.)].
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал
- ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].

4. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Заборский И.Н. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адьювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2018;14(4):124–38. [Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Zaborsky I.N. et al. The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):124–38. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdruva Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
6. Кит О.И., Шевченко А.Н., Комарова Е.Ф. и др. Влияние сопряжения полиморфизма генов матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с активностью внеклеточного протеолиза компонентов базальной мембраны на раннее рецидивирование у больных поверхностным раком мочевого пузыря. *Уральский медицинский журнал* 2015;7(130):73–8. [Kit O.I., Shevchenko A.N., Komarova E.F. et al. Effect of conjugation matrix metalloproteinase genes polymorphism and their tissue inhibitors with the activity of extracellular proteolysis basement membrane components at early recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2015;7(130):73–8. (In Russ.)].
7. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
8. Шевченко А.Н., Комарова Е.Ф., Филатова Е.В. и др. Алгоритм прогнозирования развития ранних рецидивов у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Злокачественные опухоли 2017;7(3–S1):97–8. [Shevchenko A.N., Komarova E.F., Filatova E.V. et al. Algorithm for predicting the development of early relapses in patients with noninvasive bladder cancer. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2017; 7(3–S1):97–8. (In Russ.)].
9. Османов Ю.И., Гаиров Ж.А., Турсунов Х.З. и др. Молекулярная характеристика уротелиальных карцином мочевыделительной системы. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины 2019;7(2):76. [Osmanov Yu.I., Gaibov Zh.A., Tursunov Kh.Z. et al. Molecular characteristics of urothelial carcinomas of the urinary system. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2019;7(2):76. (In Russ.)].
10. Гистология, эмбриология, цитология. Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной, Е.Ф. Котовского и др. 6-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2012. 800 с. [Histology, embryology, cytology. Eds.: Yu.I. Afanasyev, N.A. Yurina, E.F. Kotovskiy et al. 6th edn, edited and supplemented. Moscow: Meditsina, 2012. 800 p. (In Russ.)].
11. Бабаян А.Ю., Карякин О.Б., Теплов А.А. и др. Молекулярно-генетические изменения, определяющие патогенез поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря. Молекулярная биология 2011;45(6):1012–6. [Babayana A.Yu., Karyakin O.B., Teplov A.A. et al. Some molecular-genetic markers defining the pathogenesis of superficial and invasive bladder cancer. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2011;45(6):1012–6. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0026893311060021.
12. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря. Альманах клинической медицины 2015;(41):79–88. [Nemtsova M.V., Kushlinskii N.E. The molecular pathogenesis of bladder cancer. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2015;(41):79–88. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88.
13. Brandt W.D., Matsui W., Rosenberg J.E. et al. Urothelial carcinoma: stem cells on the edge. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28(3–4):291–304. DOI: 10.1007/s10555-009-9187-6.
14. Hernández S., López-Knowles E., Lloreta J. et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3664–71. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1771.
15. Коган М.И. Рак мочевого пузыря (классика и новации). М.: Медконгресс, 2019. 288 с. [Kogan M.I. Bladder cancer (classics and innovations). Moscow: Medkongress, 2019. 288 p. (In Russ.)].
16. Молчанов О.Е. Прогностическое значение динамики иммунологических показателей у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 352 с. [Molchanov O.E. Prognostic value of the dynamics of immunological parameters in patients with kidney, bladder and prostate cancer. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2012. 352 p. (In Russ.)].
17. Молчанов Р.Н., Шпонька И.С. Иммуногистохимическая оценка рака мочевого пузыря, протекающего на фоне хронического воспаления. Морфология 2014;8(3):42–9. [Molchanov R.N., Shpon'ka I.S. Immunohistochemical assessment of bladder cancer on the background of the chronic inflammation. *Morfologiya = Morphology* 2014;8(3): 42–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26641/1997-9665.2014.3.42-49.
18. Блинные А.А., Рязанцев Е.В. Динамика некоторых цитокинов плазмы крови в структуре хирургического лечения рака мочевого пузыря. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2008;8:280–4. [Blinnikov A.A., Ryazantsev E.V. The dynamics of some cytokines of plasma in the structure of surgical treatment of urinary bladder cancer. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine* 2008;8:280–4. (In Russ.)].
19. Sarosdy M.F., deVere White R.W., Soloway M.S. et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):379–83. DOI: 10.1097/00005392-199508000-00013.
20. Ширяев А.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря. Онкоурология 2020;16(1):100–5. [Shiryayev A.A., Govorov A.V., Vasiliev A.O. et al. Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1): 100–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-100-105.
21. Шевченко А.Н., Пакус Д.И., Комарова Е.Ф. и др. Некоторые показатели внеклеточного протеолиза в моче больных раком мочевого пузыря. Современные проблемы науки и образования 2016;4:90. [Shevchenko A.N., Pakus D.I., Komarova E.F. et al. Some indicators of extracellular proteolysis in the urine of bladder cancer patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2016;4:90. (In Russ.)].
22. Mian C., Maier K., Comploj E. et al. uCyt+/ImmunoCytTM in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. *Cancer* 2006;108(1):60–5. DOI: 10.1002/cncr.21712.
23. Chan K.S., Espinosa I., Chao M. et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Nat Acad Sci* 2009;106(33):14016–21. DOI: 10.1073/pnas.0906549106.

24. Жлоба А.Н., Шевченко А.Н., Швырев Д.А. Влияние цитостатиков, инкубированных на аутоплазме, на частоту рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после трансуретральных резекций. Главный врач Юга России 2015;1(42):51–2. [Zhloba A.N., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A. Effect of cytostatics incubated on autoplasm on the recurrence rate of noninvasive bladder cancer after transurethral resections. Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia 2015;1(42):51–2. (In Russ.)].
25. Шевченко А.Н., Кит О.И., Комарова Е.Ф. и др. Особенности тканевой экспрессии ферментов протеолиза внеклеточного матрикса и их ингибиторов больных раком мочевого пузыря. Онкоурология 2017;13(2): 96–103. [Shevchenko A.N., Kit O.I., Komarova E.F. et al. Characteristics of tissue expression of extracellular matrix proteolytic enzymes and their inhibitors in patients with bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(2): 96–103. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-96-103.
26. Yu X., Lin Y., Yan X. et al. CD133, stem cells, and cancer stem cells: myth or reality? Curr Colorectal Cancer Rep 2011;7(4):253–9. DOI: 10.1007/s11888-011-0106-1.
27. UroVysion Bladder Cancer Kit. Available at: <https://www.molecular.abbott/sal/enus/staticAssets/UroVysion-package-insert-R6---watermark.pdf>.
28. Seideman C., Canter D., Kim P. et al. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? World J Urol 2015;33(9):1309–13. DOI: 10.1007/s00345-014-1452-9.
29. Avogbe P.H., Durand G., Forey N. et al. Urinary tert promoter mutations as non-invasive biomarkers for the comprehensive detection of urothelial cancer. Ebiomedicine 2019;44:431–8. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.004.
30. Descotes F., Kara N., Decaussin-Petrucci M. et al. Non-invasive prediction of recurrence in bladder cancer by detecting somatic TERT promoter mutations in urine. Br J Cancer 2017;117(4):583–7. DOI: 10.1038/bjc.2017.210.
31. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я. и др. Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(4):18–29. [Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Alekseev B.Ya. et al. Basic characteristics and features of the molecular genetic test systems designed for non-invasive diagnostics and prognosis of prostate cancer and bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):18–29. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-18-29.
32. Koya M., Osborne S., Chemaslé C. et al. An evaluation of the real world use and clinical utility of the Cxbladder Monitor assay in the follow-up of patients previously treated for bladder cancer. BMC Urol 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12894-020-0583-0.
33. van Valenberg F.J.P., Bridge J.A., Mayne D. et al. Validation of a mRNA-based urine test for bladder cancer detection in patients with hematuria. Eur Urol Oncol 2017;16(3):93–101. DOI: 10.1016/j.euo.2020.09.001.
34. Pichler R., Fritz J., Tulchiner G. et al. Increased accuracy of a novel mRNA-based urine test for bladder cancer surveillance. BJU Int 2018;121(1):29–37. DOI: 10.1111/bju.14019.
35. Rodriguez Pena M.D., Springer S.U., Taheri D. et al. Performance of novel non-invasive urine assay UroSEEK in cohorts of equivocal urine cytology. Virchows Arch 2020;476(3):423–9. DOI: 10.1007/s00428-019-02654-1.
36. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупикина Н.В. и др. Прогностическая роль экспрессии Ki-67 в определении риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2017;13(1):67–73. [Kovylina M.V., Prilepskaya E.A., Tupikina N.V. et al. Prognostic role of Ki-67 expression in determination of risk of non-muscle invasive bladder cancer recurrence. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(1):67–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-67-73.
37. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 164 с. [Andreeva Yu.Yu. Morphological and molecular-biological factors of bladder cancer prognosis. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2009. 164 p. (In Russ.)].
38. del Rey J., Prat E., Ponsa I. et al. Centrosome clustering and cyclin D1 gene amplification in double minutes are common events in chromosomal unstable bladder tumors. BMC Cancer 2010;10:280. DOI: 10.1186/1471-2407-10-280.
39. Пугачев В.В., Горбань Н.А., Сафиуллин К.Н. и др. Иммуногистохимическое исследование в оценке степени злокачественности немышечно-инвазивного папиллярного уротелиального рака мочевого пузыря. Онкоурология 2014;10(3):49–53. [Pugachev V.V., Gorban N.A., Safiullin K.N. et al. Immunohistochemical study in the grading of non-muscle-invasive papillary urothelial carcinoma of the bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;10(3):49–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-49-53.
40. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Цыбуля О.А. и др. Экспрессия p53 в поверхностных уротелиальных карциномах мочевого пузыря – независимый фактор прогноза. Онкоурология 2016;12(2):36–9. [Kovylina M.V., Prilepskaya E.A., Tsybulya O.A. et al. The role of p53 immunohistochemical marker in development of superficial urothelial bladder carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2016; 12(2):36–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-36-39.
41. Fernandez C.A., Millholland J.M., Zwarthoff E.C. et al. A noninvasive multi-analyte diagnostic assay: combining protein and DNA markers to stratify bladder cancer patients. Res Rep Urol 2012;4:17–26. DOI: 10.2147/RRU.S28959.
42. Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Златник Е.Ю. и др. Экспрессия маркеров опухолевых стволовых клеток при различных формах рака желудка. Современные проблемы науки и образования 2018;5:88. [Sagakyants A.B., Frantsiyants E.M., Zlatnik E.Yu. et al. Expression of markers of tumor stem cells in different forms of gastric cancer. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2018;5:88. (In Russ.)].
43. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med 1997;3(7): 730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
44. Пучинская М.В. Маркеры опухолевых стволовых клеток и их прогностическое значение. Архив патологии 2016;78(2):47–54. [Puchinskaya M.V. Cancer stem cell markers and their prognostic value. Arhiv patologii = Archive of Pathology 2016;78(2): 47–54. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol201678247-54.
45. Смирнова И.А., Енилеева А.А., Матчук О.Н. и др. Рак молочной железы и опухолевые стволовые клетки. Обзор. Радиация и риск 2016;25(4): 31–47. [Smirnova I.A., Enileeva A.A., Matchuk O.N. et al. Breast cancer and tumor stem cells. Review. Radiatsiya i risk = Radiation and Risk 2016;25(4): 31–47. (In Russ.)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-31-47.
46. Papaccio F., Paino F., Regad T. et al. Concise review: cancer cells, cancer stem cells, and mesenchymal stem cells: influence in cancer development. Stem Cells Translat Med 2017;6:2115–25. DOI: 10.1002/sctm.17-0138.
47. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неопластогенеза и системы активации плазминугена в ткани рака прямой кишки. Хирургическая гастро-

энтерология 2015;2(114):40–5. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A. et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. *Khirurgicheskaya gastroenterologiya* = Surgical Gastroenterology

2015;2(114):40–5. (In Russ.)]. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e14560.
48. Kim Y., Kahn M. The role of the Wnt signaling pathway in cancer stem cells: prospects for drug development. *Res Repor Biochem* 2014;4:1–12. DOI: 10.2147/RRBC.S53823.

49. Heddleston J.M., Li Z., McLendon R.E. et al. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype. *Cell Cycle* 2009;8(20):3274–84. DOI: 10.4161/cc.8.20.9701.

Вклад авторов

Л.И. Белякова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Н. Шевченко: анализ полученных данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи;
А.Б. Сагакянц: анализ клинических случаев, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи;
Е.В. Филатова: редактирование текста рукописи, интерпретация данных.

Authors' contributions

L.I. Belyakova: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.N. Shevchenko: analysis of the obtained data, scientific advice, article editing;
A.B. Sagakyants: case analysis, statistical data processing, article editing;
E.V. Filatova: article editing, data interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Белякова / L.I. Belyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
А.Б. Сагакянц / A.B. Sagakyants: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>
Е.В. Филатова / E.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-7904-4414>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.12.2020. **Принята к публикации:** 27.02.2021.
Article submitted: 26.12.2020. **Accepted for publication:** 27.02.2021.

Роль прицельных методов биопсии в диагностике рака предстательной железы

В.С. Петов, А.В. Сапелко, С.П. Данилов, Я.Н. Чернов, М.С. Тараткин, А.В. Амосов, Д.В. Еникеев, Г.Е. Крупинов

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Владислав Сергеевич Петов pettow@mail.ru

Современная программа скрининга рака предстательной железы приводит к выполнению ненужных биопсий у четверти пациентов, гипердиагностике клинически незначимого рака предстательной железы (ISUP 1) и избыточному лечению. Активное внедрение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в повседневную практику перед проведением биопсии позволяет (без ущерба для диагностики) уменьшать количество выполняемых биопсий, тем самым снижать нагрузку на врачей и повышать вероятность выявления клинически значимых форм рака предстательной железы (ISUP ≥ 2).

Цель обзора – сравнение методов прицельной биопсии и определение их текущей роли в диагностике рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, прицельная биопсия, биопсия предстательной железы

Для цитирования: Петов В.С., Сапелко А.В., Данилов С.П. и др. Роль прицельных методов биопсии в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология 2021;17(2):157–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-157-167.

The role of targeted biopsy methods in the prostate cancer diagnosis

V.S. Petov, A.V. Sapelko, S.P. Danilov, Ya.N. Chernov, M.S. Taratkin, A.V. Amosov, D.V. Enikeev, G.E. Krupinov

Institute of Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Vladislav Sergeevich Petov pettow@mail.ru

The current prostate cancer screening program results in unnecessary biopsies in a quarter of patients, overdiagnosis of clinically insignificant prostate cancer (ISUP 1) and overtreatment. Introducing multiparametric magnetic resonance imaging into routine practice before biopsy allows to decrease the number of biopsies, thereby reducing the burden on clinicians and increasing the likelihood of detecting clinically significant forms of prostate cancer (ISUP ≥ 2).

The objective of this literature review is to compare targeted biopsy techniques and to determine their current role in the prostate cancer diagnosis.

Key words: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, targeted biopsy, prostate biopsy

For citation: Petov V.S., Sapelko A.V., Danilov S.P. et al. The role of targeted biopsy methods in the prostate cancer diagnosis. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):157–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-157-167.

Введение

Выбор метода биопсии для диагностики рака предстательной железы (РПЖ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. РПЖ занимает 2-е место в структуре онкологических заболеваний среди мужского населения. В России в 2018 г. было

зафиксировано более 42 000 новых случаев заболеваемости РПЖ и 13 000 случаев смерти от данной патологии. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости со среднегодовым темпом прироста 4,39 % [1].

На сегодняшний день скрининг РПЖ включает определение уровня простатического специфического

антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы [2]. Однако вышеуказанные методы диагностики имеют ряд известных недостатков.

Повышенный **уровень ПСА** обладает более высокой прогностической ценностью в отношении РПЖ по сравнению с пальцевым ректальным исследованием и ТРУЗИ [3]. Известно, что вероятность выявления РПЖ повышается с увеличением уровня ПСА. Так, при уровне ПСА >10 нг/мл РПЖ выявляется более чем у 60 % пациентов, а при уровне ПСА, находящимся в пределах «серой зоны» (4–10 нг/мл), — только у 25–40 % пациентов [4]. В исследовании I.M. Thompson и соавт. показано, что при уровне ПСА 2–4 нг/мл РПЖ обнаруживается у 24,7 % пациентов, в связи с чем авторы сделали вывод о необходимости снижения порогового уровня ПСА [2, 5]. Снижение порогового уровня ПСА влечет за собой выполнение ненужных биопсий у 27–31 % пациентов с уровнем ПСА, находящимся в пределах 2–10 нг/мл [6, 7]. Для снижения количества первично выполняемых биопсий клиницисту необходимо использовать дополнительные диагностические инструменты [2, 8]. Также следует помнить, что ПСА является органоспецифическим маркером, однако его уровень зависит от многих факторов [9–11].

Пальцевое ректальное исследование позволяет выявить патологические очаги, расположенные в периферических отделах предстательной железы размером $>0,2$ см³. Однако результаты исследования сильно зависят от опыта клинициста, поэтому чувствительность, специфичность и прогностическая ценность данного метода остаются довольно низкими [12].

Чувствительность и специфичность **ТРУЗИ предстательной железы** в В-режиме составляют 44–90 и 30–74 % соответственно, а отрицательная прогностическая ценность находится в пределах 30–35 %. В связи с этим в настоящее время ТРУЗИ предложено использовать только для навигации во время проведения биопсии предстательной железы [13, 14].

Несмотря на недостатки каждого из указанных методов, применяющихся для скрининга РПЖ, именно по их результатам определяют показания к проведению биопсии предстательной железы [2]. Стандартной методикой первичной биопсии в России остается мультифокальная трансректальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем [2]. Вероятность обнаружения РПЖ при выполнении данной биопсии варьирует от 30 до 50 %, при этом 40–50 % обнаруженных опухолей окажутся РПЖ низкого риска (1 балл по классификации Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP)) [15, 16].

Таким образом, диагностические методы, применяемые при скрининге РПЖ, приводят к выполнению необязательных первичных биопсий, гипердиагностике

клинически незначимых форм РПЖ (ISUP 1) и неоправданному лечению [6, 7, 17].

Модификации простатического специфического антигена

Для уменьшения количества первично выполняемых биопсий и повышения вероятности выявления клинически значимых форм РПЖ (ISUP ≥ 2), особенно у пациентов с уровнем ПСА, находящимся в «серой зоне», необходимо использовать следующие диагностические инструменты: измерение параметров ПСА (отношение свободного к общему ПСА, плотность ПСА), калькуляторы риска, дополнительные биомаркеры и средства визуализации [2, 8, 18].

Добавление к стандартной схеме обследования оценки отношения свободного к общему ПСА при пороговом значении 25 % позволяет избежать выполнения ненужных биопсий у 20–33 % пациентов [19–21]. Определение плотности ПСА в зависимости от выбранного порогового значения приводит к уменьшению количества первично выполняемых биопсий на 19–45 % [22, 23]. Применение калькулятора риска ERSPC обеспечивает уменьшение количества проводимых биопсий на 34 % [24]. Использование дополнительных биомаркеров, таких как индекс здоровья предстательной железы (PHI) и тест на 4 калликреина (4K), снижает количество ненужных биопсий на 15–64 %, при этом возникает риск пропуска до 13,5 % случаев клинически значимых форм РПЖ [25, 26].

Ультразвуковая диагностика рака предстательной железы

Еще одним направлением, повышающим выявляемость клинически значимого РПЖ, служит применение дополнительных методов ультразвуковой диагностики. Так, добавление к стандартному ТРУЗИ предстательной железы контрастного усиления (КУУЗИ) или эластографии приводит к увеличению чувствительности (КУУЗИ 54–79 %, эластография 53–92 %) и специфичности (КУУЗИ 42–86 %, эластография 43–89 %) [27]. Однако КУУЗИ-прицельная биопсия не превосходит стандартную 12-точечную биопсию: общая выявляемость РПЖ составляет 32,9 и 36,1 % соответственно [28]. В то же время стандартная биопсия по сравнению с прицельной, выполненной под эластографией сдвиговой волной (ЭСВ) и в режиме реального времени (ЭРВ), также демонстрирует более высокую выявляемость РПЖ (стандартная — 38 %, ЭСВ-прицельная — 28 %; стандартная — 39 %, ЭРВ-прицельная — 29 %). Тем не менее добавление ЭСВ- и ЭРВ-прицельной биопсии к стандартной повышает выявляемость РПЖ на 5 и 7 % [29, 30]. Наиболее современным методом ультразвуковой диагностики РПЖ является высокочастотное (29 МГц) ТРУЗИ, чувствительность и специфичность которого достигают 91 и 45 % соответственно [31].

В работе R. Abouassaly и соавт. показано, что прицельная биопсия с использованием высокочастотного ультразвука превосходит стандартную 12-точечную биопсию, общая выявляемость РПЖ составляет 56,7 и 44,8 % соответственно, при этом до 75 % случаев дополнительно обнаруженных форм РПЖ оказываются клинически значимыми (ISUP ≥ 2) [32]. При сравнении прицельной биопсии, выполненной под наведением мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и высокочастотного ультразвука, выявляемость РПЖ сопоставима и составляет 49 и 54 % соответственно [33]. Тем не менее роль высокочастотного ультразвука в диагностике РПЖ только предстоит установить ввиду малого количества проведенных исследований. Таким образом, несмотря на многообещающие результаты некоторых из указанных дополнительных ультразвуковых методик, последние не рекомендовано применять в повседневной практике [2, 8].

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Наиболее перспективным направлением в диагностике РПЖ на данный момент является проведение мпМРТ с использованием критериев PI-RADS v2 или v2.1 (Prostate Imaging – Reporting and Data System) и последующим выполнением прицельной биопсии [34, 35]. Так, согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) выполнение мпМРТ необходимо перед биопсией предстательной железы [8]. Данный подход особенно актуален у пациентов с уровнем ПСА, находящимся в «серой зоне», или у пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе [36]. Внедрение в клиническую практику мпМРТ приводит к уменьшению количества первично выполняемых биопсий на 26–70 % [7, 37–39]. При этом результаты мпМРТ предоставляют клиницисту информацию о локализации и размере подозрительного очага, способствуют выбору оптимального доступа для прицельной биопсии, что важно при расположении подозрительного очага в передних отделах или верхушке предстательной железы, и обеспечивают навигацию во время ее проведения [40, 41]. Чувствительность и специфичность мпМРТ составляют 74 и 88 % соответственно, отрицательная прогностическая ценность варьирует в пределах 65–94 % [42]. При этом следует отметить изменение чувствительности и специфичности метода в зависимости от группы ISUP. Так, при РПЖ группы ISUP 1 чувствительность и специфичность мпМРТ составляют 70 и 27 % соответственно, в то время как при ISUP ≥ 2 чувствительность превышает 90 %, а специфичность – 35 % [43]. Вероятность обнаружения клинически значимых форм РПЖ зависит также от размера подозрительного очага, выявленного при мпМРТ. При объеме очага $< 0,5 \text{ см}^3$ клинически

значимый РПЖ обнаруживают в 63 % случаев, при объеме $> 0,5 \text{ см}^3$ – в 82 % [44]. Несмотря на высокую диагностическую ценность метода, при проведении мпМРТ пропускается до 11 % случаев клинически значимых форм РПЖ, в связи с чем в настоящее время установление диагноза РПЖ возможно только после патоморфологического исследования материала, полученного в ходе биопсии [43, 45, 46]. Однако с учетом вышеуказанных недостатков стандартной трансректальной биопсии и факта риска клиницистом пропустить до 27 % случаев клинически значимых форм РПЖ разработаны методы прицельной биопсии, основанные на использовании данных мпМРТ [7].

Методы прицельной биопсии под магнитно-резонансным контролем

На сегодняшний день существуют 3 основных метода прицельной биопсии под магнитно-резонансным (МР) контролем:

- биопсия *in-bore* (выполняется непосредственно в МР-томографе в режиме реального времени);
- аппаратная мпМРТ/ТРУЗИ *fusion*-биопсия (от англ. – «слияние, совмещение»);
- когнитивная *fusion*-биопсия [47].

Выполнение прицельной биопсии *in-bore* возможно при использовании МР-томографов открытого и закрытого типов. Следует учитывать, что открытые томографы обладают низкой мощностью (0,5 Тл) и не обеспечивают качества изображения, необходимого для визуализации подозрительных очагов, поэтому их использование больше не рекомендуется [48]. В связи с этим биопсия *in-bore* выполняется в закрытых МР-томографах мощностью 1,5 и 3,0 Тл [49, 50]. Использование томографа мощностью 3,0 Тл позволяет точно дифференцировать подозрительные участки, воспалительные изменения и нормальную ткань предстательной железы, что, в свою очередь, улучшает наведение и результаты прицельной биопсии *in-bore* [51].

Выполнение биопсии *in-bore* возможно в положении пациента лежа на животе или на спине, доступ к предстательной железе осуществляется трансперинеально, трансректально и при необходимости трансклютеально [48]. Для обезболивания рутинно применяют интравенечное введение геля лидокаина 2 % или перипростатическую блокаду лидокаином, при этом их обезболивающий эффект сопоставим [52]. Проведение биопсии *in-bore* требует наличия специального дополнительного оборудования: фиксирующего устройства, проводника, заполняемого хелатным гадолинием, биопсийного пистолета из титанового сплава и программного обеспечения [48]. Наведение иглы во время процедуры осуществляется в режиме реального времени с помощью множественных Т2-взвешенных изображений в аксиальной и сагиттальной плоскостях [53].

Выявляемость РПЖ при выполнении биопсии in-bore составляет 37–80 %, при этом клинически значимые формы (ISUP ≥ 2) обнаруживаются у 52–90 % пациентов [48, 53, 54]. При выполнении данной биопсии локализация очага достоверно не влияет на выявляемость РПЖ [53]. В среднем из подозрительного участка для диагностики РПЖ достаточно забрать 2 биоптата [54].

Суммарная продолжительность процедуры варьирует в широких пределах — от 35 до 60 мин, средняя продолжительность самой биопсии составляет 40–51 мин, а время забора гистологического материала из одного очага может занимать до 20 мин [48, 53–55]. Время выполнения биопсии in-bore зависит от опыта клинициста. Так, в исследовании A. Friedl и соавт. средняя продолжительность первых биопсий, выполняемых клиницистом, составляла 44 мин, однако после проведения более 10 процедур время биопсии составляло уже в среднем 26 мин [56].

Частота осложнений (II и III степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo) при проведении биопсии in-bore не превышает 6 % [54, 56].

Таким образом, преимущества биопсии in-bore — возможность наведения в режиме реального времени и высокая точность метода. Недостатками являются длительное время выполнения, использование дополнительного оборудования и невозможность проведения при необходимости одномоментно стандартной биопсии.

Метод **аппаратной мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсии** основывается на сопоставлении предварительно выполненных изображений мпМРТ и ультразвуковой картины, получаемой в ходе проведения биопсии с помощью специального программного обеспечения [47]. Данную биопсию выполняют в несколько этапов. На 1-м этапе врач-рентгенолог на Т2 МР-изображениях проводит сегментацию предстательной железы, очерчивая контуры железы, подозрительного очага и иногда уретры. На 2-м этапе врач-уролог выполняет ультразвуковое сканирование предстательной железы в различных плоскостях. На 3-м этапе с помощью программного обеспечения осуществляется «жесткое» или «адаптивное» слияние полученных изображений. После сопоставления изображений врач-уролог приступает к забору гистологического материала. Различие между 2 вышеуказанными видами слияния изображений состоит в том, что «адаптивное» позволяет скорректировать изображения в реальном времени при изменении положения пациента [57]. При этом различий в точности сопоставления изображений между 2 методами не выявлено [58].

Аппаратная мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсия выполняется из 2 традиционных доступов — трансректального и трансперинеального. При выполнении fusion-биопсии из промежностного доступа, по сравнению

с трансректальным, снижается количество инфекционных осложнений, улучшается качество забираемого материала и увеличивается выявляемость РПЖ, особенно при расположении последнего в апикальной или передней зоне [59, 60]. Известно, что биопсия промежностным доступом часто проводится под спинномозговой анестезией в связи с высокой чувствительностью перинеальной области [61]. Однако с учетом малого количества вколов трансперинеальная fusion-биопсия может выполняться под местной анестезией. Так, в исследовании E.J. Bass и соавт. было продемонстрировано, что только 1 (0,5 %) пациенту потребовалось проведение биопсии под общим обезболиванием [62].

Выявляемость РПЖ при выполнении fusion-биопсии составляет 34–62 %, при этом 48–91 % опухолей будут представлены клинически значимыми формами РПЖ (ISUP ≥ 2) [63]. Различия в выявляемости РПЖ, как было указано выше, зависят от выбранного доступа, а также от опыта клинициста. В ряде исследований доказано присутствие кривой обучаемости при овладении методикой fusion-биопсии. Так, A. Stabile и соавт. показали, что существенное увеличение выявляемости РПЖ с 53 до 83 % происходит после выполнения 60 биопсий, при этом наиболее легкой в овладении оказалась промежностная fusion-биопсия с использованием фиксирующего устройства и специальной решетки [64]. В другом исследовании для достижения «плато» потребовалось провести 98 биопсий. При этом авторы рекомендуют в период овладения методикой одновременно выполнять fusion- и стандартную 12-точечную биопсию [65].

Необходимо отметить, что при проведении только fusion-биопсии (PI-RADS ≥ 3) клиницист рискует пропустить от 5 до 15 % случаев клинически значимых форм РПЖ, особенно при повторной биопсии [66]. Во избежание необходимости выполнения 12-точечной биопсии и для повышения выявляемости клинически значимого РПЖ предложена методика фокального «насыщения», подразумевающая забор дополнительных биоптатов по периферии подозрительного очага. Данная методика позволяет увеличить выявляемость клинически значимого РПЖ на 7 % [67]. Несмотря на все более широкое применение fusion-биопсии для диагностики РПЖ, не ясно, сколько биоптатов необходимо брать из подозрительного очага, в связи с чем количество последних может варьировать от 2 до 7 в зависимости от размера очага [66, 67].

В отличие от биопсии in-bore выполнение аппаратной мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсии занимает существенно меньше времени, в среднем 19–30 мин [62, 68].

Частота осложнений, особенно при использовании промежностного доступа, минимальна — <2 % [68, 69].

Таким образом, преимуществами аппаратной мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсии являются меньшие затраты времени, возможность проведения при необходимости дополнительной (стандартной или сатурационной)

биопсии, высокая воспроизводимость и точность метода. Недостатки — необходимость использования специального оборудования, программного обеспечения и высокая стоимость.

Метод **когнитивной fusion-биопсии** позволяет выполнить прицельную биопсию предстательной железы без использования дорогостоящего оборудования. При проведении когнитивной биопсии клиницист сопоставляет ультразвуковую картину, получаемую во время ТРУЗИ, и результаты ранее выполненной мпМРТ и проводит забор гистологического материала из участка, в котором, по его представлению, находится РПЖ.

Когнитивная fusion-биопсия, как и аппаратная, выполняется из промежностного или трансректального доступа, при этом выявляемость клинически значимого рака не зависит от выбранного доступа — 65,7 и 75,5 % соответственно ($p = 0,4$) [70]. Наиболее значимым фактором, влияющим на результаты когнитивной биопсии, является опыт клинициста, проводящего биопсию. Так, опытный клиницист точно определяет локализацию патологического очага в 86,1 % случаев, в то время как молодой специалист — в 69,4 % случаев [71]. В уже упомянутом исследовании A. Stabile и соавт. показано увеличение выявляемости РПЖ с 30 до 57 % без достижения «плато» после выполнения 60 биопсий [64]. Помимо опыта клинициста на выявляемость рака может влиять размер подозрительного очага. Так, при размере <7, 7–10, >10 мм выявляемость всех форм РПЖ составляет 14,3; 28,5 и 41,6 % соответственно [72]. Однако в исследовании A.J. Yaxley и соавт. зависимости выявляемости РПЖ от размера очага не обнаружено [70]. Таким образом, выявляемость РПЖ при проведении когнитивной биопсии в зависимости от опыта клинициста, размера очага, его характеристики по шкале PI-RADS v2 составляет 30–95 %; из них 30–90 % случаев представлены клинически значимыми формами рака (ISUP ≥ 2) [70, 73, 74].

В целях улучшения результатов когнитивной биопсии и уменьшения зависимости от опыта клинициста A.B. Galosi и соавт. предложили выполнять когнитивную зональную fusion-биопсию. Принципы ее схожи с техникой фокального «насыщения». При верификации гипоехогенного участка во время ТРУЗИ, совпадающего с очагом, выявленным при мпМРТ, выполняется обычная когнитивная биопсия с забором 2–4 столбиков ткани, а при невозможности определения точной локализации очага осуществляют когнитивную зональную fusion-биопсию, при которой помимо забора стандартных 2–4 столбиков проводят забор 2–6 дополнительных столбиков ткани по периферии предполагаемого очага. При использовании данной техники выявляемость клинически значимых форм РПЖ достигает 80,6 % [75]. В исследовании M.I. Patel и соавт. показано отсутствие существенного различия во времени выполнения когнитивной и аппаратной fusion-биопсии промежностным доступом,

совмещенной с сатурационной биопсией, — 32 и 34 мин соответственно [76].

Частота осложнений при когнитивной биопсии сопоставима с таковой при стандартной биопсии и составляет 2–4 % [72, 74].

Таким образом, основным преимуществом когнитивной биопсии является отсутствие необходимости использования дополнительного дорогостоящего оборудования, однако результаты сильно зависят от опыта клинициста. Тем не менее повысить точность когнитивной биопсии позволят забор дополнительных биоптатов и тщательный отбор пациентов (размер очага по данным мпМРТ >10 мм, PI-RADS v2 ≥ 4) [72, 73].

Сравнение методов прицельной биопсии под магнитно-резонансным контролем

Все более широкое применение методов прицельной биопсии, основанных на результатах мпМРТ, в диагностике РПЖ приводит к необходимости выбора наиболее оптимального из них. Так, в систематическом обзоре, проведенном O. Wegelin и соавт., представлены сопоставимые показатели выявляемости РПЖ биопсии in-bore, аппаратной и когнитивной fusion-биопсии (относительный риск 0,97 (0,90–1,07)) [77]. Полученные данные согласуются с результатами недавно проведенных исследований. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании FUTURE не обнаружено статистически значимых различий между биопсией in-bore, аппаратной и когнитивной fusion-биопсией в общей выявляемости (55, 49 и 44 % соответственно; $p = 0,4$) и выявляемости клинически значимых форм РПЖ (ISUP ≥ 2) (33, 34 и 33 % соответственно; $p > 0,9$) [47]. В исследованиях PICTURE и PAIREDCAP не выявлено различий в обнаружении клинически значимых форм РПЖ при сравнении когнитивной и аппаратной fusion-биопсии (31,3 и 28,4 %; $p = 0,5322$; 33 и 38 % соответственно) [78, 79]. В мета-анализе, проведенном K.L. Watts и соавт. и посвященном сравнению эффективности когнитивной и аппаратной fusion-биопсии в диагностике РПЖ, различий между указанными методами также не продемонстрировано (отношение шансов 1,11 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,91–1,36; $p = 0,3$) [80].

Однако в исследовании D.N. Costa и соавт. показано, что биопсия in-bore чаще выявляет клинически значимые формы РПЖ (ISUP ≥ 2), чем аппаратная fusion-биопсия, совмещенная со стандартной 12-точечной, — в 61 и 47 % случаев соответственно ($p < 0,0001$) [81]. В исследовании S. Kaufmann и соавт. когнитивная fusion-биопсия уступает аппаратной fusion-биопсии и биопсии in-bore в выявлении всех форм РПЖ (28,95; 52,42 и 51,11 % соответственно; $p = 0,04$), тем не менее выявляемость клинически значимых форм РПЖ (ISUP ≥ 2 и/или протяженность поражения биоптата >5 мм) сопоставима (23,68; 35,62 и 40,0 % соответственно; $p = 0,27$) [82].

С учетом таких противоречивых данных необходимо проводить дальнейшие клинические исследования, посвященные прямому сравнению прицельных видов биопсий с использованием мпМРТ.

Первичная и повторная прицельная биопсия под магнитно-резонансным контролем

В настоящее время, несмотря на большое количество имеющихся данных, роль видов прицельной биопсии под контролем мпМРТ в диагностике РПЖ остается до конца не установленной. При наличии подозрений на РПЖ первично стандартно выполняется 12-точечная трансректальная биопсия предстательной железы [2]. Применение прицельных видов биопсии с использованием данных мпМРТ в диагностике РПЖ у пациентов, которым ранее не выполнялась биопсия, изучалось в нескольких крупных исследованиях [39, 67, 83]. В исследованиях MRI-FIRST и 4M не выявлено статистически значимой разницы в обнаружении клинически значимых форм РПЖ ($ISUP \geq 2$) между аппаратной мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсией и стандартной биопсией (32,3 и 29,9 %; $p = 0,38$; 25 и 14 % соответственно; $p = 0,17$). Тем не менее проведение прицельной биопсии позволяет существенно снизить выявление клинически незначимых форм РПЖ ($ISUP 1$ и/или протяженность поражения биоптата < 6 мм) (5,6 и 19,5 %; $p < 0,0001$; 14 и 25 % соответственно; $p < 0,001$) [67, 83]. Результаты MRI-FIRST и 4M согласуются с данными, продемонстрированными в Кокрейновском обзоре, в котором не отмечено статистически значимой разницы в выявляемости РПЖ при сравнении первичной прицельной и стандартной биопсии (суммарное отношение выявляемости РПЖ 1,05; 95 % ДИ 0,95–1,16); клинически незначимые формы РПЖ, как и в вышеуказанных исследованиях, чаще обнаруживались при проведении стандартной биопсии (суммарное отношение выявляемости РПЖ 0,63; 95 % ДИ 0,54–0,74) [43].

Тем не менее в исследовании PRECISION показано превосходство аппаратной мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсии над стандартной в диагностике клинически значимого РПЖ ($ISUP \geq 2$) (38 и 26 % соответственно; $p = 0,005$) [39]. В 2 недавно проведенных метаанализах также было продемонстрировано превосходство прицельной биопсии над стандартной. Так, в метаанализе, проведенном W. Vassaglini и соавт., отмечено, что аппаратная мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсия чаще выявляет клинически значимые формы РПЖ ($ISUP \geq 2$) по сравнению с 12-точечной трансректальной биопсией (суммарная чувствительность 88 и 76 % соответственно; $p < 0,001$), однако при выполнении обеих биопсий промежностным доступом разницы в выявлении клинически значимого РПЖ не отмечено (суммарная чувствительность 72 и 74 % соответственно; $p < 0,001$) [84]. В другом метаанализе также показано, что МР-прицельная биопсия на 15 % ($p < 0,00001$) чаще

обнаруживает клинически значимый РПЖ ($ISUP \geq 2$), при этом выявляемость клинически незначимых форм ($ISUP 1$) сопоставима ($p = 0,96$) [85].

Несмотря на противоречащие данные мировой литературы, в последнем издании клинических рекомендаций EAU при наличии очага PI-RADS ≥ 3 предложено выполнять комбинированную биопсию, совмещающую стандартную и прицельную техники [8].

В России при отрицательном результате биопсии в анамнезе и сохраняющемся подозрении на РПЖ пациентам рекомендовано выполнять сатурационную или fusion-биопсию [2]. В то же время, согласно рекомендациям EAU, пациентам с показаниями к повторной биопсии проводится мпМРТ и при наличии очага PI-RADS ≥ 3 – МР-прицельная биопсия, а при обнаружении очага PI-RADS < 2 предлагается систематическая биопсия [8]. Как известно, техника выполнения сатурационной биопсии подразумевает забор гистологического материала как минимум из 20 точек [2]. При таком интенсивном заборе материала РПЖ диагностируют у 17–59 % пациентов, однако до половины случаев выявленных форм РПЖ могут быть клинически незначимыми ($ISUP 1$) (как и при первичной 12-точечной биопсии) [86].

Сатурационная биопсия предоставляет клиницисту наиболее полную гистологическую картину, что особенно важно в отношении пациентов, находящихся на активном наблюдении или готовящихся к проведению фокальной терапии [87].

Тем не менее у данного метода существует ряд недостатков. Во-первых, сатурационную биопсию обычно выполняют из промежностного доступа, что требует проведения спинномозговой анестезии, а также наличия специального фиксирующего устройства и решетки для улучшения результатов исследования [88]. Во-вторых, при выполнении сатурационной биопсии у 6,7–15,3 % пациентов развивается острая задержка мочеиспускания, приводящая к необходимости проведения дополнительных пособий [88, 89]. В-третьих, вследствие большого количества поступающего для исследования гистологического материала увеличивается нагрузка на патоморфологическую службу [78]. В связи с этим пациентам с отрицательным результатом биопсии в анамнезе предложено выполнять мпМРТ с последующим проведением того или иного вида прицельной биопсии [8]. Выявляемость всех форм РПЖ у данных пациентов при выполнении МР-прицельной биопсии составляет приблизительно 50 %, при этом 31–87 % случаев обнаруженных форм РПЖ будут считаться клинически значимыми в зависимости от определения ($ISUP 2$ или $ISUP 3$) [37, 78, 90, 91].

Мало работ посвящено сравнению сатурационной и МР-прицельной биопсии в диагностике РПЖ у пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе. В 2 исследованиях продемонстрирована сопоставимая

выявляемость клинически значимых форм РПЖ при проведении сатурационной и прицельной биопсий под контролем мпМРТ [78, 91]. При этом в работе N.L. Hansen и соавт. показано, что наибольшая разница в выявляемости клинически значимого РПЖ ($ISUP \geq 2$) при выполнении сатурационной и аппаратной мпМРТ/ТРУЗИ fusion-биопсии наблюдается при PI-RADS 3 (96 и 44 % соответственно) [91]. В исследовании L.A.M. Simmons и соавт. выявляемость клинически значимых форм ($ISUP \geq 3$) была сопоставима при проведении сатурационной и прицельной биопсий (48,5 и 40,5 % соответственно), однако, если клинически значимым считали РПЖ с $ISUP \geq 2$, то сатурационная биопсия превосходила прицельную (84 и 61 % соответственно) [78].

Следует отметить, что применение МР-прицельной биопсии у пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе имеет ряд преимуществ. Так, для достижения сравнимых с сатурационной биопсией результатов в отношении выявления клинически значимого РПЖ потребуется в 4–10 раз меньше столбиков ткани [78, 90]. Уменьшение количества забираемого материала также приводит к снижению выявления клинически незначимых форм РПЖ на 40 % [78]. Другим преимуществом МР-прицельной биопсии является возможность проведения каждого из ее видов под местной анестезией [34,

48, 65]. Частота осложнений при выполнении МР-прицельной биопсии составляет 2–6 % [56, 66, 92], и это немаловажно. Однако, несмотря на все перечисленные преимущества, при выполнении МР-прицельной биопсии клиницист может пропустить до 15 % случаев клинически значимых форм РПЖ, поэтому проведение только МР-прицельной биопсии у пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе не рекомендуется, особенно при PI-RADS 3 [91].

Заключение

Биопсия предстательной железы и морфологическая верификация остаются основными методами постановки диагноза РПЖ. Внедрение в клиническую практику прицельных методов биопсии, основанных на результатах мпМРТ, позволяет уменьшить количество первично выполняемых биопсий, снизить гипердиагностику клинически незначимых форм РПЖ и избежать излишнего лечения. В связи с этим указанные методы биопсии более активно, чем в России, применяются за рубежом, однако их роль до сих пор остается до конца не определенной. Поэтому необходимо проведение дальнейших клинических исследований, сравнивающих эффективность прицельных и стандартных техник биопсий в диагностике РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
2. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. М., 2020. 140 с. [Prostate cancer. Clinical guidelines. Association of Russian Oncologists. Moscow, 2020. 140 p. (In Russ.)].
3. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 2017;197(2S):S200–7. DOI: 10.1016/j.juro.2016.10.073.
4. Roddam A.W., Duffy M.J., Hamdy F.C. et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48(3):386–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.015.
5. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239–46. DOI: 10.1056/NEJMoa031918.
6. Pepe P., Garufi A., Priolo G., Pennisi M. Can 3-Tesla pelvic phased-array multiparametric MRI avoid unnecessary repeat prostate biopsy in patients with PSA < 10 ng/mL? *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(1):e27–30. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.06.013.
7. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C. et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
8. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Members of the EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, Netherlands: EAU Guidelines Office.
9. Fukui M., Tanaka M., Kadono M. et al. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(5):930–1. DOI: 10.2337/dc07-1962.
10. Chang S.L., Harshman L.C., Presti J.C. Jr. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3951–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.9406.
11. Wright J.L., Lin D.W., Stanford J.L. The effect of demographic and clinical factors on the relationship between BMI and PSA levels. *Prostate* 2011;71(15):1631–7. DOI: 10.1002/pros.21380.
12. Naji L., Randhawa H., Sohani Z. et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018;16(2):149–54. DOI: 10.1370/afm.2205.
13. Aigner F., Mitterberger M., Rehder P. et al. Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate. *J Endourol* 2010;24(5):685–91. DOI: 10.1089/end.2009.0640.
14. Smeenge M., Barentsz J., Cosgrove D. et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110(7):942–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x.

15. Roobol M.J., Steyerberg E.W., Kranse R. et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):79–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.08.025.
16. Draisma G., Boer R., Otto S.J. et al. Lead times and over detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):868–78. DOI: 10.1093/jnci/95.12.868.
17. Pepe P., Garufi A., Priolo G., Pennisi M. Transperineal *versus* transrectal MRI/TRUS fusion targeted biopsy: detection rate of clinically significant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e33–6. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.07.007.
18. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Маршуткина Н.В. и др. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;7(1):55–67. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Marshutkina N.V. et al. Clinical significance of PSA-associated tests in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2018;7(1):55–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20187155-67.
19. Sokoll L.J., Chan D.W., Mikolajczyk S.D. et al. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5–4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology* 2003;61(2):274–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02398-1.
20. Khan M.A., Partin A.W., Rittenhouse H.G. et al. Evaluation of prostatic specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2003;170(3):723–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000086940.10392.93.
21. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56(2):255–60. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00637-3.
22. Martínez Jabaloyas J.M., García Morata F., Villamón Fort R. et al. Valor de la densidad del antígeno prostático específico y de la densidad del antígeno prostático específico de la zona transicional en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 2003;27(6):442–9. [Martínez Jabaloyas J.M., García Morata F., Villamón Fort R. et al. Value of prostate-specific antigen density and transitional-zone prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2003;27(6):442–9. (In Spanish)]. DOI: 10.1016/s0210-4806(03)72951-9.
23. Nordström T., Akre O., Aly M. et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(1):57–63. DOI: 10.1038/s41391-017-0024-7.
24. Roobol M.J., Verbeek J.F.M., van der Kwast T. et al. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol* 2017;72(1):45–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.033.
25. Lazzeri M., Haese A., de la Taille A. et al. Serum isoform [–2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013;63(6):986–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.011.
26. Konety B., Zappala S.M., Parekh D.J. et al. The 4Kscore® test reduces prostate biopsy rates in community and academic urology practices. *Rev Urol* 2015;17(4):231–40.
27. Kuru T.H., Fütterer J.J., Schiffmann J. et al. Transrectal ultrasound (US), contrast-enhanced US, real-time elastography, histo-scanning, magnetic resonance imaging (MRI), and MRI-US fusion biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2015;1(2):117–26. DOI: 10.1016/j.euf.2015.06.003.
28. Cornelis F., Rigou G., Le Bras Y. et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology* 2013;269(1):159–66. DOI: 10.1148/radiol.13122393.
29. Boehm K., Budäus L., Tennstedt P. et al. Prediction of Significant prostate cancer at prostate biopsy and per core detection rate of targeted and systematic biopsies using real-time shear wave elastography. *Urol Int* 2015;95(2):189–96. DOI: 10.1159/000431233.
30. Salomon G., Drews N., Autier P. et al. Incremental detection rate of prostate cancer by real-time elastography targeted biopsies in combination with a conventional 10-core biopsy in 1024 consecutive patients. *BJU Int* 2014;113(4):548–53. DOI: 10.1111/bju.12517.
31. Zhang M., Wang R., Wu Y. et al. Micro-Ultrasound imaging for accuracy of diagnosis in clinically significant prostate cancer: a meta-analysis. *Front Oncol* 2019;9:1368. DOI: 10.3389/fonc.2019.01368.
32. Abouassaly R., Klein E.A., El-Shefai A., Stephenson A. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. *World J Urol* 2020;38(5):1201–6. DOI: 10.1007/s00345-019-02863-y.
33. Wiemer L., Hollenbach M., Heckmann R. et al. Evolution of targeted prostate biopsy by adding micro-ultrasound to the magnetic resonance imaging pathway. *Eur Urol Focus* 2020:S2405–4569(20)30188–7. DOI: 10.1016/j.euf.2020.06.022.
34. Barrett T., Rajesh A., Rosenkrantz A.B. et al. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate MRI. *Clin Radiol* 2019;74(11):841–52. DOI: 10.1016/j.crad.2019.05.019.
35. Коробкин А.С., Шария М.А., Восканян Г.А., Винаров А.З. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;16(1):53–61. [Korobkin A.S., Shariya M.A., Voskanyan G.A., Vinarov A.Z. Multiparameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2015;16(1):53–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-53-61.
36. Willis S.R., Ahmed H.U., Moore C.M. et al. Multiparametric MRI followed by targeted prostate biopsy for men with suspected prostate cancer: a clinical decision analysis. *BMJ Open* 2014;4(6):e004895. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004895.
37. Olleik G., Kassouf W., Aprikian A. et al. Evaluation of new tests and interventions for prostate cancer management: a systematic review. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1340–51. DOI: 10.6004/jncn.2018.7055.
38. Pokorny M.R., de Rooij M., Duncan E. et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy *versus* magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66(1):22–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.002.
39. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M. et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
40. Mertan F.V., Berman R., Szajek K. et al. Evaluating the role of mpMRI in prostate cancer assessment. *Expert Rev Med Devices* 2016;13(2):129–41. DOI: 10.1586/17434440.2016.1134311.
41. Meng X., Rosenkrantz A.B., Mendhiratta N. et al. Relationship between prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging (MRI), biopsy indication, and MRI-ultrasound fusion targeted

- prostate biopsy outcomes. *Eur Urol* 2016;69(3):512–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.005.
42. de Rooij M., Hamoen E.H., Fütterer J.J. et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(2):343–51. DOI: 10.2214/AJR.13.11046.
 43. Drost F.H., Osses D.F., Nieboer D. et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4(4):CD012663. DOI: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.
 44. Bratan F., Niaf E., Melodelima C. et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23(7):2019–29. DOI: 10.1007/s00330-013-2795-0.
 45. Monni F., Fontanella P., Grasso A. et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69(6):567–78. DOI: 10.23736/S0393-2249.17.02819-3.
 46. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):479–505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023.
 47. Wegelin O., Exterkate L., van der Leest M. et al. The FUTURE trial: a multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2019;75(4):582–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.040.
 48. Panebianco V., Barchetti F., Manenti G. et al. MR imaging-guided prostate biopsy: technical features and preliminary results. *Radiol Med* 2015;120(6):571–8. DOI: 10.1007/s11547-014-0490-0.
 49. Beyersdorff D., Winkel A., Hamm B. et al. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 2005;234(2):576–81. DOI: 10.1148/radiol.2342031887.
 50. Roethke M., Anastasiadis A.G., Lichy M. et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2012;30(2):213–8. DOI: 10.1007/s00345-011-0675-2.
 51. Sertdemir M., Schoenberg S.O., Sourbron S. et al. Interscanner comparison of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer: 1.5 *versus* 3 T MRI. *Invest Radiol* 2013;48(2):92–7. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31827bbcb.
 52. Quentin M., Arsov C., Ullrich T. et al. Comparison of analgesic techniques in MRI-guided in-bore prostate biopsy. *Eur Radiol* 2019;29(12):6965–70. DOI: 10.1007/s00330-019-06301-w.
 53. Schiavina R., Vagnoni V., D'Agostino D. et al. “In-bore” MRI-guided prostate biopsy using an endorectal nonmagnetic device: a prospective study of 70 consecutive patients. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(3):417–27. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.01.013.
 54. Hoeks C.M., Schouten M.G., Bomers J.G. et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62(5):902–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.047.
 55. Pokorny M., Kua B., Esler R. et al. MRI-guided in-bore biopsy for prostate cancer: what does the evidence say? A case series of 554 patients and a review of the current literature. *World J Urol* 2019;37(7):1263–79. DOI: 10.1007/s00345-018-2497-y.
 56. Friedl A., Schneeweiss J., Sevcenco S. et al. In-bore 3.0-T magnetic resonance imaging-guided transrectal targeted prostate biopsy in a repeat biopsy population: diagnostic performance, complications, and learning curve. *Urology* 2018;114:139–46. DOI: 10.1016/j.urolgy.2017.12.032.
 57. Streicher J., Meyerson B.L., Karivedu V., Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol* 2019;11:1756287219870074. DOI: 10.1177/1756287219870074.
 58. Venderink W., de Rooij M., Sedelaar J.P.M. et al. Elastic *versus* rigid image registration in magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4(2):219–27. DOI: 10.1016/j.euf.2016.07.003.
 59. Mai Z., Zhou Z., Yan W. et al. The transverse and vertical distribution of prostate cancer in biopsy and radical prostatectomy specimens. *BMC Cancer* 2018;18(1):1205. DOI: 10.1186/s12885-018-5124-9.
 60. Tewes S., Peters I., Tiemeyer A. et al. Evaluation of MRI/ultrasound fusion-guided prostate biopsy using transrectal and transperineal approaches. *Biomed Res Int* 2017;2017:2176471. DOI: 10.1155/2017/2176471.
 61. Grummet J.P., Weerakoon M., Huang S. et al. Sepsis and “superbugs”: should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014;114(3):384–8. DOI: 10.1111/bju.12536.
 62. Bass E.J., Donaldson I.A., Freeman A. et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer* 2017;20(3):311–7. DOI: 10.1038/pcan.2017.13.
 63. Cicione A., De Nunzio C., Manno S. et al. An update on prostate biopsy in the era of magnetic resonance imaging. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(3):264–74. DOI: 10.23736/S0393-2249.18.03048-5.
 64. Stabile A., Dell'Oglio P., Gandaglia G. et al. Not all multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies are equal: the impact of the type of approach and operator expertise on the detection of clinically significant prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1(2):120–8. DOI: 10.1016/j.euo.2018.02.002.
 65. Kasabwala K., Patel N., Cricco-Lizza E. et al. The learning curve for magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Eur Urol Oncol* 2019;2(2):135–40. DOI: 10.1016/j.euo.2018.07.005.
 66. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyce P. et al. mProstate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196(6):1613–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.079.
 67. Van der Leest M., Cornel E., Israël B. et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy *versus* multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2019;75(4):570–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.023.
 68. Marra G., Marquis A., Tappero S. et al. Transperineal free-hand mpMRI fusion-targeted biopsies under local anesthesia: technique and feasibility from a single-center prospective study. *Urology* 2020;140:122–31. DOI: 10.1016/j.urolgy.2019.11.078.
 69. Borghesi M., Ahmed H., Nam R. et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71(3):353–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
 70. Yaxley A.J., Yaxley J.W., Thangasamy I.A. et al. Comparison between target magnetic resonance imaging (MRI) in-gantry and cognitively directed transperineal or transrectal-guided prostate biopsies for Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) 3–5 MRI lesions. *BJU Int* 2017;120(Suppl 3):43–50. DOI: 10.1111/bju.13971.
 71. Xu G., Xiang L., Wu J. et al. The accuracy of prostate lesion localization in cognitive fusion. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;74(3):223–9. DOI: 10.3233/CH-180423.
 72. Oderda M., Faletti R., Battisti G. et al. Prostate cancer detection rate with koelis fusion biopsies *versus* cognitive biopsies:

- a comparative study. *Urol Int* 2016;97(2):230–7. DOI: 10.1159/000445524.
73. Bhat Z., Bhat A., Mahmalji W. Consecutive transperineal prostatic template biopsies employing cognitive and systematic approach: a single center study. *Aging Male* 2020;23(5):953–7. DOI: 10.1080/13685538.2019.1641796.
 74. Murphy I.G., NiMhurchu E., Gibney R.G., McMahon C.J. MRI-directed cognitive fusion-guided biopsy of the anterior prostate tumors. *Diagn Interv Radiol* 2017;23(2):87–93. DOI: 10.5152/dir.2016.15445.
 75. Galosi A.B., Maselli G., Sbröllini G. et al. Cognitive zonal fusion biopsy of the prostate: Original technique between target and saturation. *Arch Ital Urol Androl* 2016;88(4):292–5. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.292.
 76. Patel M.I., Muter S., Vladica P., Gillatt D. Robotic-assisted magnetic resonance imaging ultrasound fusion results in higher significant cancer detection compared to cognitive prostate targeting in biopsy naïve men. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):601–8. DOI: 10.21037/tau.2020.01.33.
 77. Wegelin O., van Melick H.H.E., Hooft L. et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of in-bore *versus* magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion *versus* cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol* 2017;71(4):517–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.041.
 78. Simmons L.A.M., Kanthabalan A., Arya M. et al. Accuracy of transperineal targeted prostate biopsies, visual estimation and image fusion in men needing repeat biopsy in the PICTURE trial. *J Urol* 2018;200(6):1227–34. DOI: 10.1016/j.juro.2018.07.001.
 79. Elkhoury F.F., Felker E.R., Kwan L. et al. Comparison of targeted vs systematic prostate biopsy in men who are biopsy naïve: the Prospective Assessment of Image Registration in the Diagnosis of Prostate Cancer (PAIREDCAP) study. *JAMA Surg* 2019;154(9):811–8. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1734.
 80. Watts K.L., Frechette L., Muller B. et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2020;38(9):734.e19–25. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.03.020.
 81. Costa D.N., Goldberg K., Leon A.D. et al. Magnetic resonance imaging-guided in-bore and magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion targeted prostate biopsies: an adjusted comparison of clinically significant prostate cancer detection rate. *Eur Urol Oncol* 2019;2(4):397–404. DOI: 10.1016/j.euo.2018.08.022.
 82. Kaufmann S., Russo G.I., Bamberg F. et al. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. *World J Urol* 2018;36(5):761–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2189-7.
 83. Rouvière O., Puech P., Renard-Penna R. et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
 84. Baccaglini W., Glina F.P.A., Pazeto C.L. et al. mpMRI-targeted biopsy *versus* systematic biopsy for clinically significant prostate cancer diagnosis: a systematic review and metaanalysis. *Curr Opin Urol* 2020;30(5):711–9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000801.
 85. Goldberg H., Ahmad A.E., Chandrasekar T. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound informed prostate biopsy for prostate cancer diagnosis in biopsy naïve men: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;203(6):1085–93. DOI: 10.1097/JU.0000000000000595.
 86. Scattoni V., Zlotta A., Montironi R. et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;52(5):1309–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.08.006.
 87. Pepe P., Garufi A., Priolo G.D. et al. Is it time to perform only magnetic resonance imaging targeted cores? Our experience with 1,032 men who underwent prostate biopsy. *J Urol* 2018;200(4):774–8. DOI: 10.1016/j.juro.2018.04.061.
 88. Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. и др. Промежностная сатурационная биопсия простаты. *Урология* 2014;(1):33–6. [Sadchenko A.V., Govorov A.V., Pushkar' D.Yu. et al. Perineal saturation biopsy of the prostate. *Urologiya = Urologiia* 2014;(1):33–6. (In Russ.)].
 89. Pepe P., Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013;81(6):1142–6. DOI: 10.1016/j.urology.2013.02.019.
 90. Kroenig M., Schaal K., Benndorf M. et al. Diagnostic accuracy of robot-guided, software based transperineal MRI/TRUS fusion biopsy of the prostate in a high risk population of previously biopsy negative men. *Biomed Res Int* 2016;2016:2384894. DOI: 10.1155/2016/2384894.
 91. Hansen N.L., Kesch C., Barrett T. et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int* 2017;120(5):631–8. DOI: 10.1111/bju.13711.
 92. Overduin C.G., Fütterer J.J., Barentsz J.O. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013;14(3):209–13. DOI: 10.1007/s11934-013-0323-z.

Вклад авторов

В.С. Петов: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.В. Сапелко: написание текста рукописи;
 С.П. Данилов, Я.Н. Чернов, М.С. Тараткин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.В. Амосов: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна обзора;
 Д.В. Еникеев: редактирование статьи;
 Г.Е. Крупинов: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна обзора, редактирование статьи.

Authors' contributions

V.S. Petov: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.V. Sapelko: article writing;
 S.P. Danilov, Ya.N. Chernov, M.S. Taratkin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.V. Amosov: reviewing of publications of the article's theme, developing the review design;
 D.V. Enikeev: article editing;
 G.E. Krupinov: reviewing of publications of the article's theme, developing the review design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Петов / V.S. Petov: <https://orcid.org/0000-0003-1795-1913>

А.В. Сапелко / A.V. Sapelko: <https://orcid.org/0000-0002-3580-5111>

М.С. Тараткин / M.S. Taratkin: <https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>

Д.В. Еникеев / D.V. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

Г.Е. Крупинов / G.E. Krupinov: <https://orcid.org/0000-0002-2571-8671>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.01.2021. **Принята к публикации:** 31.03.2021.

Article submitted: 19.01.2021. **Accepted for publication:** 31.03.2021.

Проблемы лапароскопической однопортовой радикальной нефрэктомии: клинический случай

M.R. Yusof^{1,3}, A.P. Arunasalam¹, M.Z. Saiful Azli¹, C.K.S. Lee^{1,2,3}, O. Fahmy^{1,2,3}, M.G. Khairul-Asri^{1,2,3}

¹Department of Urology, Hospital Serdang, Malaysia;

²Department of Urology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia;

³Department of Urology, Hospital Pengajar Universiti Putra Malaysia

Контакты: Khairul-Asri Mohd Ghani drkhairulasri@gmail.com

Почечно-клеточный рак составляет около 2 % всех злокачественных опухолей в мире, а также смертей от них. В Малайзии заболеваемость почечно-клеточным раком достигает 1,9 на 100 тыс. населения, причем его распространенность среди мужчин значительно выше (в 2006 г. соотношение мужчин и женщин было 2,75:1). Установлено, что радикальная нефрэктомия обеспечивает наилучшие шансы на излечение и длительную выживаемость. Используемые в течение долгих лет открытые хирургические вмешательства в последнее время были заменены на лапароскопические однопортовые операции. У данного метода есть свои преимущества, трудности, а также показания к применению. В этой статье мы описываем случай успешной лапароскопической однопортовой операции у пациента с почечно-клеточным раком, осложненным раком предстательной железы.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухоль почки, нефрэктомия, лапароскопическая однопортовая нефрэктомия

Для цитирования: Yusof M.R., Arunasalam A.P., Saiful Azli M.Z. и др. Проблемы лапароскопической однопортовой радикальной нефрэктомии: клинический случай. Онкоурология 2021;17(2):168–71 (На англ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-168-171.

Laparoscopic single port radical nephrectomy challenges: a case presentation

M.R. Yusof^{1,3}, A.P. Arunasalam¹, M.Z. Saiful Azli¹, C.K.S. Lee^{1,2,3}, O. Fahmy^{1,2,3}, M.G. Khairul-Asri^{1,2,3}

¹Department of Urology, Hospital Serdang, Malaysia;

²Department of Urology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia;

³Department of Urology, Hospital Pengajar Universiti Putra Malaysia

Contacts: Khairul-Asri Mohd Ghani drkhairulasri@gmail.com

Renal cell carcinoma accounts 2 % of global cancer diagnoses and death. In Malaysia, its occurrence is found in 1.9 in 100,000 patients and more predominantly in male with ratio male to female of 2.75:1 in 2006. Radical nephrectomy has been proven to give the best chance of cure and long term survival. Throughout the years, conventional open surgery has evolved to single port laparoscopic surgery. It has its own advantages, difficulties and cases selections criteria. We report a successful case of Laparoscopic single port surgery in a renal cell carcinoma patient with underlying prostate carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, renal tumour, nephrectomy, single port laparoscopic nephrectomy

For citation: Yusof M.R., Arunasalam A.P., Saiful Azli M.Z. et al. Laparoscopic single port radical nephrectomy challenges: a case presentation. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):168–71. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-168-171.

Background

Renal cell carcinoma accounts 2 % of global cancer diagnoses and death [1]. In Malaysia its occurrence is found in 1.9 in 100,000 patients and more predominantly in male with ratio male to female of 2.75:1 in 2006 [2]. Radical nephrectomy has been proven to give the best chance

of cure and long term survival [3]. Throughout the years, surgical approach has evolved. Conventional transperitoneal and retroperitoneal approach to laparoscopic methods has been introduced. Since the first Laparoscopic Nephrectomy performed by R.V. Clayman et al. in 1991 it has since become the gold standard for renal cell carcinoma resection [4].

Despite its good operative view and outcome post operatively, further evolution of surgery happened. In 2007 J.D. Raman et al. reported its first Laparo-endoscopic single-site surgery (LESS) Radical Nephrectomy [5]. In 2008 J.D. Raman et al. compared renal mass done via Laparoscopic single site with median tumour size of 5.5 cm ranging between 3–7 cm [6]. Laparoscopic single site surgery has its difficulties and should be performed by specially trained surgeons due to its limited access.

Case report

The patient is a 60 years old Chinese gentleman with underlying prostate carcinoma in March 2020. He has no evidence of distant metastases and underwent open prostatectomy with bilateral iliac lymphadenectomy. During follow up his prostate serum antigen level raised from 1.2 ng/ml to 2.9 ng/ml. Six month postoperatively he went for a PSMA scan and showed bone metastases at L1 and left ilium. It also showed a left renal mass suggestive of primary renal malignancy. He was started on hormonal injection and prostate serum antigen reduced to less than 0.1 ng/ml. Clinical examination showed a well healed lower midline laparotomy scar. Kidneys were not ballotable with normal blood investigation results. CT renal 4 phase done and showed a left lower pole renal mass measuring $5.4 \times 4.3 \times 4.1$ cm (Fig. 1). He was counseled for Radical Nephrectomy and agreed for Laparoscopic single port surgery for his renal cell carcinoma and bilateral orchidectomy for his metastatic prostate carcinoma.



Fig. 1. Axial CT scan imaging with renal tumor



Fig. 3. Postoperative scar and drain site

A 4 cm umbilical incision made and Alexis O wound protector placed and the S port placed on the Alexis (Fig. 2). We used standard laparoscopic instruments with additional Articulating grasper. The surgery took 2 hours and 40 minutes with estimated blood loss of 50 cc. There were no intraoperative complications. He was discharged well at postoperative day 3 (Fig. 3). Histopathology results confirmed left renal cell carcinoma weighing 604 grams with kidney size $21 \times 9 \times 80$ cm with tumour size $5.4 \times 4.3 \times 4.1$ cm ad clear margins with staging of T1aN0M0 (Fig. 4). Patient was reviewed in the clinic and showed no signs of early or late complications. Consent from patient obtained.



Fig. 4. Intraoperative pathology specimen

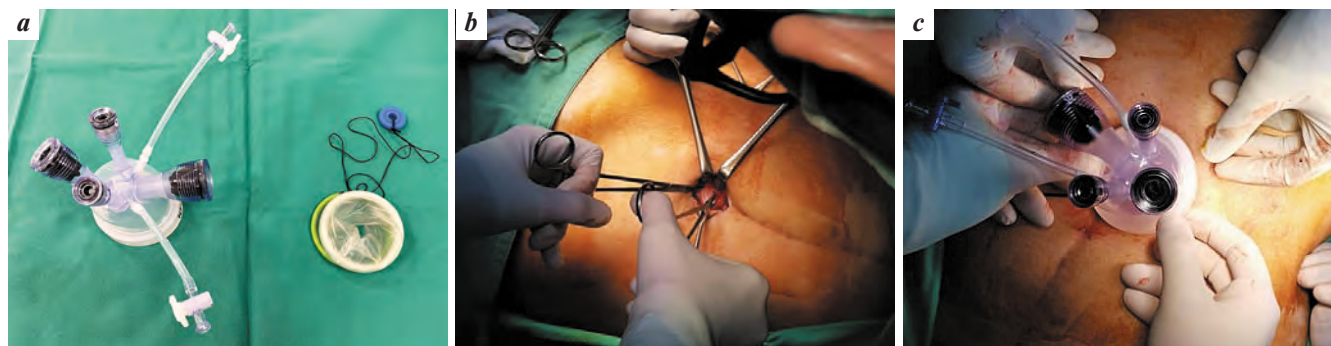


Fig. 2. a – instrument for single port laparoscopic surgery; b – incision for single port laparoscopic surgery; c – intraoperative single port laparoscopic surgery

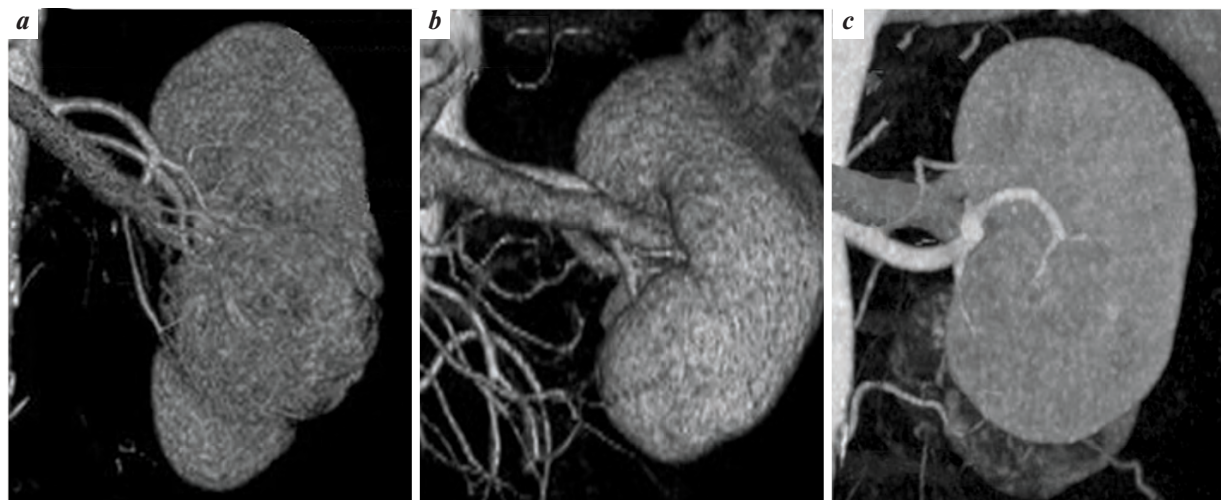


Fig. 5. Anatomical relation of renal artery and veins: a — renal artery cranial to the renal vein; b — renal artery and renal vein at the same level; c — renal artery inferior to the renal vein

Discussion

Identifying the anatomical location for renal artery and vein is very important. K. Matsumoto et al. classified the renal vessels into 3 groups according to its anatomical relation (Fig. 5a) renal artery cranial to the renal vein, (Fig. 5b) renal artery and renal vein at the same level and (Fig. 5c) renal artery inferior to the renal vein. According to K. Matsumoto et al., preoperative CT findings shows the renal artery was located cranial to the renal vein in 21 %, while it was at the same level in 54 % and the renal vein was cranial in 25 %. From this study, type (a) was found to have longer operative time as compared to type (b). This is because invariably the artery is covered by renal vein and obscuring vision of renal artery for transection [7].

This surgery can be divided into steps to assist surgeon accomplish checkpoints during the surgery to ensure timing are within limits. Initial step is to enter peritoneal cavity and create pneumoperitoneum. Following step is for mobilization of bowel away from Gerota's fascia and dissection of the perinephric fat of the lower pole of the kidney. Next step is to dissect between the kidney and the psoas muscle to expose the renal hilum for dissection of renal artery and vein. Finally, the resected specimen freed from all attachments and the ureters divided and transected. Specimen removed from the port site and drain tube placed.

Each of the steps has its own difficulties during surgery. During this surgery the initial step to enter peritoneum was difficult especially with patients with previous surgery. Risk of injury due to adhesions can happen and need to be extra cautious. During mobilization, due to its ergonomics it is more challenging due to small space and collisions of instruments. To reduce this issue, we used an Articulated grasper to assist

dissection during surgery. Camera angle needs to be changed frequently to ensure good vision. Hence, laparoscopic camera needs to be interchanged between the ports to achieve this. It is essential to have good coordination between the surgeon and the camera assistant. This patient has a lower pole tumor which requires lower pole dissection to be more inferior and with its limited space it was very challenging for a 5.5cm tumor. During dissection at the hilum identifying and dissection of renal artery and vein was challenging because of the ergonomics of single port and placement of Hem 'o' lock clip but was done without any complications. Renal vessels was classified as type (a) according to K. Matsumoto et al. and took slightly longer time for dissection and transection of renal vessels. Final step we used a laparoscopic endopouch to retrieve the specimen. This step was easily achieved and removing the specimen with the bag was successful as the incision made fitted nicely.

Single port laparoscopic surgery gives a very good and satisfactory cosmetic outcome. A. Kurien et al., found that single port surgery was superior with respect to the pain score and length of hospital stay [8]. Despite its difficulties of this surgery and only well trained surgeons should embark in this, it remains a good option for patient with good patient selection.

Conclusion

Radical nephrectomy is a common surgical procedure for renal cell carcinoma. Surgical option for laparoscopic single port surgery can be an option if the tumor is suitable with a good patient selection criteria. It has been proven to give good outcome in terms of cosmesis and recovery postoperatively.

REFERENCES

1. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 2020;11(3):79–87. DOI: 10.14740/wjon1279.
2. Singam P., Ho C., Hong G.E. et al. Clinical characteristics of renal cancer in Malaysia: a ten year review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(2):503–6.
3. Yusof M.R., Hashim M.N., Mokhter W.M.W. et al. Renal cell carcinoma with IVC thrombosis: modalities and surgical approach – a case report. *Surg Chron* 2018;23(2):120–3.
4. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J. et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991;146(2):278–82. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37770-4.
5. Raman J.D., Bensalah K., Bagrodia A. et al. Laboratory and clinical development of single keyhole umbilical nephrectomy. *Urology* 2007;70(6):1039–42. DOI: 10.1016/j.urology.2007.10.001.
6. Raman J.D., Bagrodia A., Cadeddu J.A. Single-incision, umbilical laparoscopic *versus* conventional laparoscopic nephrectomy: a comparison of perioperative outcomes and short-term measures of convalescence. *Eur Urol* 2009;55(5):1198–204.
7. Matsumoto K., Miyajima A., Fukumoto K. et al. Factors influencing the operating time for single-port laparoscopic radical nephrectomy: focus on the anatomy and distribution of the renal artery and vein. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47(10):976–80. DOI: 10.1093/jjco/hyx105.
8. Kurien A., Rajapurkar S., Sinha L. et al. First prize: standard laparoscopic donor nephrectomy *versus* laparoendoscopic single-site donor nephrectomy: a randomized comparative study. *J Endourol* 2010;25(3):365–70. DOI: 10.1089/end.2010.0250.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 10.05.2021. **Принята к публикации:** 29.06.2021.
Article submitted: 10.05.2021. **Accepted for publication:** 29.06.2021.

Рецензия на статью «Проблемы лапароскопической однопортовой радикальной нефрэктомии: клинический случай»

Review of the article "Laparoscopic single port radical nephrectomy challenges: a case presentation"

Радикальная нефрэктомия продолжает оставаться «золотым стандартом» лечения злокачественных новообразований почки больших размеров [1]. Во многих исследованиях показаны одинаковые онкологические результаты лапароскопических операций и открытых вмешательств при гораздо лучшем косметическом эффекте и меньшем количестве осложнений [2]. В течение 3 десятилетий после выполнения R.V. Clayman и соавт. первой лапароскопической радикальной нефрэктомии [3] продолжались поиски наименее инвазивных и наиболее эффективных методов этой эндоскопической операции. Ряд исследований посвящен сравнению трансперитонеального и ретроперитонеального доступов, оценке методик hand-assistance, NOTES и даже роботической нефрэктомии [4].

Разработка целого ряда специальных эндоскопических инструментов и портов для их введения привела в конце первой декады 2000-х годов к достаточно бурному развитию так называемой однопортовой (single port) хирургии [5]. В нашей клинике, как и во многих других, в этот период тоже активно внедрялись однопортовые операции, включая нефрэктомию. Поэтому я хорошо понимаю не только трудности, которые подробно описывают авторы при выполнении основных этапов операции, но и пути их разрешения, такие как перемещение камеры между портами или смена оптики с другим углом зрения. Кроме этого, возможно дополнительно использовать отдельный 3–5-миллиметровый порт [6], что, впрочем, делает вмешательство не совсем однопортовым.

Так или иначе, перечень ситуаций применения методики single port стал во многих центрах, включая нашу клинику, постепенно уменьшаться. По-видимому, это объясняется не только сложной эргономикой и периодически возникающими конфликтами инструментов снаружи, к которым все-таки постепенно привыкаешь, но и возможностью гораздо более простых решений в традиционной лапароскопии.

Например, расположение почечной артерии краиняльнее вены, которое приводит к техническим трудностям и увеличению продолжительности операции, по данным К. Matsumoto и соавт., не имеет никакого значения при использовании лапароскопического ретроперитонеального доступа [7]. Удаление почки с умеренно большой опухолью в нижнем полюсе также, как правило, не сопровождается трудностями при традиционном лапароскопическом доступе.

Можно не согласиться с авторами в отношении прекрасного косметического эффекта операции. Приводимые результаты А. Kurien и соавт. [8] относятся к выполнению донорской, а не радикальной нефрэктомии. Выбранное типичное расположение единого доступа в периаумбиликальной зоне, возможно, не оптимально с точки зрения косметического эффекта, так как впоследствии увеличит уже имеющийся рубец от перенесенной нижнесрединной лапаротомии. Расположив порт в зоне ранее выполненной операции, можно было сделать вмешательство впоследствии практически незаметным. Однако такая локализация могла привести к усложнению ангуляции инструментов.

Так или иначе, однопортовые вмешательства продолжают оставаться в арсенале урологов, но требуют определенной селекции пациентов. Выбранное авторами название статьи, по-моему, вполне отражает настоящее положение single port радикальной нефрэктомии. Пошагово представленное описание в работе хирургической техники, безусловно, представляет интерес для энтузиастов использования единого доступа в урологии и онкоурологии.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)

Литература

1. Kim S.P., Campbell S.C., Gill I. et al. Collaborative review of risk benefit trade-offs between partial and radical nephrectomy in the management of anatomically complex renal masses. Eur Urol 2017;72(1):64–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.038.
2. Flega L., Groeben C., Koch R. et al. Trends in renal tumor surgery in the United States and Germany between 2006 and 2014: organ preservation rate is improving. Ann Surg Oncol 2020;27(6):1920–8. DOI: 10.1245/s10434-019-08108-x.

3. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J. et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol 1991;146(2):278–82. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37770-4.
4. Minimally Invasive Urologic Surgery. Eds.: R.G. Moore, J.T. Bishoff, S. Loening et al. London; New York, 2005.
5. Raman J.D., Bensalah K., Bagrodia A. et al. Laboratory and clinical development of single keyhole umbilical nephrectomy. Urology 2007;70(6):1039–42. DOI: 10.1016/j.urology.2007.10.001.
6. Попов С.В., Новиков А.И., Зайцев Э.В. и др. Опыт выполнения монопортовых лапароскопических операций в лечении заболеваний почек. Урология 2013;(1):74–81. [Popov S.V., Novikov A.I., Zaitsev E.V. et al. Experience of monoport laparoscopic surgery in the treatment of kidney diseases. Urologiya = Urologiia 2013;(1):74–81. (In Russ.)].
7. Matsumoto K., Miyajima A., Fukumoto K. et al. Factors influencing the operating time for single-port laparoscopic radical nephrectomy: focus on the anatomy and distribution of the renal artery and vein. Jpn J Clin Oncol 2017;47(10):976–80. DOI: 10.1093/jjco/hyx105.
8. Kurien A., Rajapurkar S., Sinha L. et al. First prize: standard laparoscopic donor nephrectomy *versus* laparoendoscopic single-site donor nephrectomy: a randomized comparative study. J Endourol 2010;25(3):365–70. DOI: 10.1089/end.2010.0250.

Почечно-клеточный рак с метастазами в наружных половых органах. Обзор литературы и клинический случай

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлов^{1,2}, Р.Р. Мугинов¹, И.А. Меньшикова², И.А. Шарифгалеев^{1,2}, Д.О. Липатов², Н.И. Султанбаева²

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Константин Викторович Меньшиков kmenshikov80@bk.ru

Ежегодно в мире регистрируют до 300 тыс. новых случаев рака почки и более 134 тыс. смертей, связанных с этим заболеванием. В России в 2019 г. были поставлены на учет 20 758 пациентов с впервые установленным почечно-клеточным раком, на конец 2019 г. на учет состояли 177 755 пациентов с данным диагнозом. Достаточно актуальной является проблема метастазирования почечно-клеточного рака. Наиболее распространенные органы для метастазирования – легкие (до 55 %), лимфатические узлы (до 34 %), печень (до 32 %), кости (до 32 %), надпочечники (до 19 %), контралатеральная почка (до 11 %) и головной мозг (до 5,7 %). Частота кожных метастазов при почечно-клеточном раке колеблется от 2,8 до 6,8 %, по мнению разных авторов.

В настоящей статье представлен случай лечения пациентки с редкой локализацией метастазов почечно-клеточного рака в наружных половых органах. Пациентка перенесла паллиативную нефрэктомия и вульвэктомия. С учетом данных о распространенности заболевания проводится терапия кабозантинибом. Кабозантиниб – ингибитор тирозинкиназных доменов ряда факторов роста, ангиогенеза, абнормального ремоделирования кости, метастазирования, а также лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастаз в наружные половые органы, санационная вульвэктомия, паллиативная нефрэктомия, тирозинкиназный ингибитор, кабозантиниб

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И. и др. Почечно-клеточный рак с метастазами в наружных половых органах. Обзор литературы и клинический случай. Онкоурология 2021;17(2):174–81. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-174-181.

Renal cell carcinoma with metastases to the external genitalia. Literature review and case report

K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, Sh.I. Musin¹, A.A. Izmaylov^{1,2}, R.R. Muginov¹, I.A. Menshikova², I.A. Sharifgaleev^{1,2}, D.O. Lipatov², N.I. Sultanbaeva²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan

Contacts: Konstantin Viktorovich Menshikov kmenshikov80@bk.ru

Annually, up to 300 thousand new cases of kidney cancer and more than 134 thousand deaths associated with this disease are registered in the world. In the Russian Federation in 2019, 20,758 patients with a newly diagnosed renal cell carcinoma were registered; it should be noted that at the end of 2019, 177,755 patients with this diagnosis were registered. The issue of renal cell carcinoma metastasis seems to be quite relevant. The most common organs for metastatic renal cell carcinoma are lungs (up to 55 %), lymph nodes (up to 34 %), liver (up to 32 %), bones (up to 32 %), adrenal glands (up to 19 %), contralateral kidney (up to 11 %) and the brain (up to 5.7 %). The incidence of skin metastases in renal cell carcinoma ranges from 2.8 to 6.8 %, according to various authors.

Our publication presents a case of treatment of a patient with a rare localization of renal cell carcinoma metastases in the external genital organs. The patient underwent palliative nephrectomy and vulvectomy. Taking into account the data on the prevalence of the disease, therapy with cabozantinib is carried out. Cabozantinib is an inhibitor of the tyrosine kinase domains of a number of growth factors, angiogenesis, abnormal bone remodeling, metastasis, and drug resistance.

Key words: renal cell carcinoma, metastasis to the external genital organs, sanitation vulvectomy, palliative nephrectomy, tyrosine kinase inhibitor, cabozantinib

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I. et al. Renal cell carcinoma with metastases to the external genitalia. Literature review and case report. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):174–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-174-181.

Введение

Злокачественные новообразования почки являются актуальной проблемой онкоурологии. Ежегодно в мире регистрируют до 300 тыс. новых случаев заболевания раком почки и более 134 тыс. смертей, связанных с этой патологией. В течение последних лет отмечается тенденция к увеличению числа случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР), однако смертность несколько снижается [1–3]. Заболеваемость среди мужчин в 1,5–2,0 раза выше, чем среди женщин, а ее пик приходится на возраст 60–70 лет вне зависимости от пола [4].

Светлоклеточная карцинома почки является наиболее частым (75–80 %) и хорошо изученным подтипом ПКР. Папиллярная форма ПКР и хромофобный ПКР также представляют оставшиеся гистологические подтипы с заболеваемостью 7–14 и 6–11 % соответственно [5]. Метастатический ПКР имеет неблагоприятный прогноз, 5-летнюю планку общей выживаемости удается преодолеть 11,7 % пациентов с распространенным ПКР [6]. Порядка 30 % пациентов с диагнозом ПКР на момент постановки диагноза имеют метастатический процесс [7]. Рецидив после полной первичной резекции опухоли выявляют примерно у 30 % пациентов [8].

Только в 2019 г. в России были поставлены на учет 20 758 пациентов с верифицированным диагнозом ПКР. Необходимо отметить, что на конец 2019 г. на учете

состояли 177 755 пациентов с данным диагнозом. Этот факт свидетельствует о некоторых успехах в лечении данной патологии. На учете более 5 лет находятся 56,7 % пациентов, а одногодичная летальность составила 14,5 % [9].

В Республике Башкортостан в 2019 г. были поставлены на учет 559 пациентов с впервые установленным ПКР. На конец 2019 г. на учете состоял 5091 пациент с данным диагнозом. Более 5 лет на учете находятся 2996 (58,8 %) пациентов, одногодичная летальность составила 16,80 % (средний показатель по Приволжскому Федеральному округу – 14,8 %). Эти цифры свидетельствуют о необходимости улучшать помощь данной категории пациентов [9]. Распределение пациентов с впервые выявленным ПКР по стадиям заболевания в Республике Башкортостан за 2019 г. представлено на рис. 1.

На рис. 1 видно, что у большей части пациентов (64,4 %) ПКР диагностируют на I–II стадиях заболевания, у 35,6 % пациентов – на III–IV стадиях. Таким образом, каждый 5-й пациент (20,8 %) на момент установления диагноза нуждается в системной терапии. По мнению разных авторов, у 20–25 % пациентов первоначально выявляют метастатический ПКР и только 5 % пациентов имеют лишь 1 локализацию метастатического процесса [10].

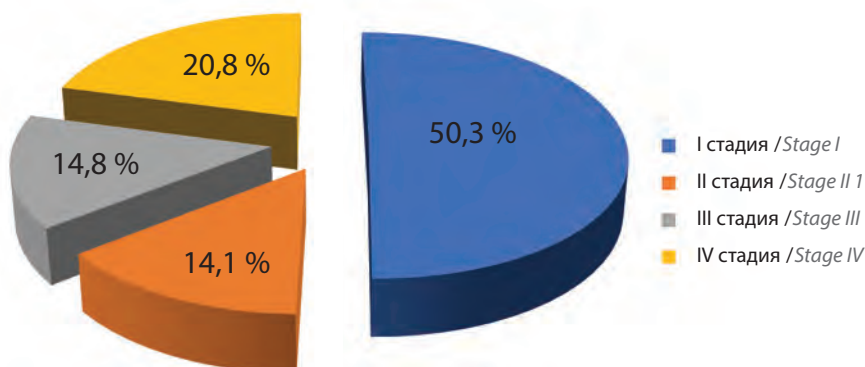


Рис. 1. Распределение пациентов с впервые выявленным почечно-клеточным раком по стадиям заболевания в Республике Башкортостан за 2019 г.
Fig. 1. Distribution of patients with newly diagnosed renal cell carcinoma by their disease stages in the Republic of Bashkortostan in 2019

Достаточно актуальной является проблема метастазирования ПКР. Наиболее распространенные органы для метастазирования ПКР: легкие (до 55 %), лимфатические узлы (до 34 %), печень (до 32 %), кости (до 32 %), надпочечники (до 19 %), контралатеральная почка (до 11 %) и головной мозг (до 5,7 %) [11, 12]. В литературе описаны единичные случаи метастазирования ПКР в нетипичные для классической клинической картины органы. С. D'Elia и соавт. описали случай изолированного метастатического поражения ПКР скелетной мускулатуры. Метастазы в скелетных мышцах встречаются редко, независимо от локализации первичной опухоли. В литературе было описано небольшое число случаев метастазов в скелетных мышцах, и их распространенность составляет примерно 1,6 % [13, 14].

D.E. Kramer и соавт. описали случай эмболизации метастатического очага ПКР в кожу и подкожную жировую клетчатку задней поверхности шеи. По данным литературы, кожные метастазы из злокачественных новообразований мочеполовой системы встречаются редко, риск развития составляет 0,73–1,3 %, причем наиболее распространенным первичным заболеванием является ПКР [5–17]. В ретроспективном исследовании, в котором изучалось течение злокачественного процесса у 100 453 пациентов, только в 77 случаях были отмечены кожные метастазы. Из них у 8 пациентов локализациями первичной опухоли явились почка и мочевыводящие пути [18]. Частота кожных метастазов при ПКР колеблется от 2,8 до 6,8 %, по мнению разных авторов [19, 20].

Зарубежные коллеги продемонстрировали случай метастатического поражения ПКР молочной железы. По данным литературы, подобные случаи довольно редкие [21, 22]. В работе G. Gravis и соавт. было изучено течение метастатического ПКР у 558 пациентов, только в 2 случаях отмечены метастазы в молочной железе [22]. В приведенном авторами клиническом наблюдении у 68-летней пациентки через 10 лет после нефрэктомии по поводу ПКР был выявлен метастатический очаг в левой молочной железе. Иссечение солитарного метастатического очага позволило достичь хороших отдаленных результатов [22, 23].

Другие редкие локализации метастазов ПКР описаны скудно. Метастатическое поражение наружных половых органов у женщин при распространенном ПКР встречается крайне редко.

Ниже приводим клиническое наблюдение пациентки с ПКР и метастатическим поражением наружных половых органов.

Клинический случай

Пациентке В., 1961 года рождения, 12.02.2019 была выполнена нефрэктомия слева по поводу рака почки. На момент установления диагноза констатирован распространенный процесс — метастазы в легких, костях (Th12). По результатам морфологического исследования

выявлено наличие светлоклеточной почечно-клеточной карциномы G₂ по Фурману с очаговой инвазией в капсулу опухоли и паренхиму органа. Сопутствующая патология — сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации.

Пациентка получала терапию сунитинибом в дозе 50 мг/сут и бисфосфонаты (золедроновая кислота).

В связи с болевым синдромом в период с 05.08.2019 по 09.08.2019 был проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на Th12.

В сентябре 2019 г. пациентка самостоятельно отказалась от приема сунитиниба ввиду нежелательных явлений, в частности артериальной гипертензии. До марта 2020 г. за медицинской помощью в онкологический диспансер больная не обращалась, по месту жительства получала инфузии золедроновой кислоты 1 раз в 28 сут. Состояние оставалось стабильным на протяжении 8 мес.

В марте 2020 г. пациентка отметила рост образования в области наружных половых органов, органов. Опухоль характеризовалась достаточно бурным ростом, в связи с чем больная была госпитализирована для оперативного лечения. Необходимость санационной операции на тот момент вызвана прежде всего продолжающимися кровотечениями из распадающейся метастатической опухоли.

При осмотре в области наружных половых органов наблюдалась экзофитная распадающаяся опухоль с инфильтрацией окружающих тканей (рис. 2). Результат гистологического исследования: светлоклеточный рак метастатического характера.

На момент госпитализации в отделение оперативной гинекологии Республиканского клинического онкологического диспансера соматический статус пациентки соответствовал 2 баллам по шкале ECOG. Больная предъявляла жалобы на слабость и болевой синдром, эпизоды



Рис. 2. Метастатическая опухоль в области наружных половых органов с распадом

Fig. 2. Metastatic tumor in the area of external genitals with destruction

кровотечений из распадающейся опухоли в области наружных половых органов. Болевой синдром был обусловлен метастатическим поражением костей. Хронический болевой синдром имел степень выраженности 3 балла по шкале вербальных оценок. В клинических анализах выявлены умеренная анемия — концентрация гемоглобина 92 г/л, гиперкальциемия средней степени до 3,02 ммоль/л, уровень щелочной фосфатазы в 1,5 раза выше верхней границы нормы.

Пациентке 07.07.2020 была проведена санационная вульвэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании операционного материала констатирован светлоклеточный ПКР (рис. 3).

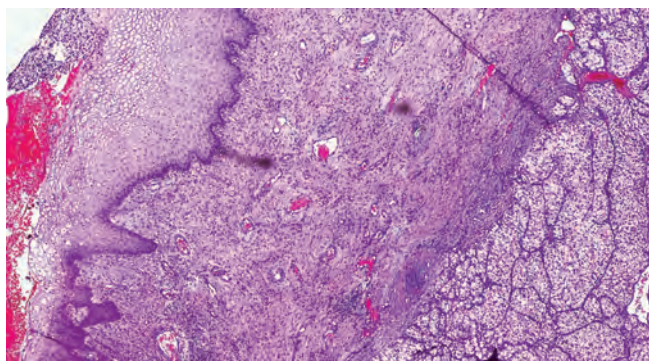


Рис. 3. Микпрепарат. Метастаз светлоклеточного рака в мягких тканях вульвы (окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 3. Histological examination. Metastasis of clear cell carcinoma in soft tissues of the vulva (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$)

С 22.07.2020 больная получает терапию кабозантинибом в дозе 60 мг/сут. Согласно клиническим рекомендациям лечение предполагается до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

По данным контрольного обследования (компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 28.11.2020) подтверждена стабилизация заболевания. В настоящее время по данным контрольной компьютерной томографии (от 28.05.2021) зарегистрирован частичный ответ. Клинически состояние с положительной динамикой. Болевой синдром сохраняется, но имеет тенденцию к снижению. Пациентка в настоящее время не регулярно получает нестероидные противовоспалительные препараты. Хронический болевой синдром в настоящее время соответствует 1 баллу по шкале вербальных оценок. Динамика по костным метастазам оценивалась дважды на протяжении лечения радиоизотопным методом — сцинтиграфией скелета. Картина стабильная. Отсутствие постоянных кровотечений положительно сказывается на общем статусе. Функциональный статус по шкале ECOG соответствует 1 баллу; пациентка активна, обслуживает себя самостоятельно. Таким образом, эффективность терапии кабозантинибом сохраняется в течение 11 мес.

Пациентка продолжает терапию кабозантинибом в дозе 60 мг/сут и золедроновой кислотой 1 раз в 28 сут. Нежелательные явления, требующие редукции дозы или отмены кабозантиниба, не отмечены. У пациентки наблюдались эпизоды артериальной гипертензии I–II степени по СТСАЕ v5.0, которые купировались антигипертензивной терапией.

Обсуждение

Почечно-клеточный рак — достаточно распространенное заболевание. По данным разных авторов, 20–25 % пациентов на момент установления диагноза имеют метастатический процесс. Чаще всего ПКР метастазирует в легкие, кости, лимфатические узлы и другие органы. В литературе описаны редкие локализации метастазов ПКР, такие как кожа, скелетная мускулатура. Метастатическое поражение наружных половых органов при ПКР встречается крайне редко. В приведенном клиническом наблюдении у пациентки на момент установления диагноза и проведения нефрэктомии был констатирован распространенный ПКР, имелись метастазы в костях и легких, что является типичной картиной при данном заболевании.

Пациентка получала терапию сунитинибом в стандартной дозе 50 мг/сут. Сунитиниб и пазопаниб одобрены для лечения метастатического ПКР в 1-й линии [24]. Сунитиниб — один из наиболее изученных, доказавших свою эффективность препаратов таргетной терапии. Сунитиниб входит в группу ингибиторов рецепторов тирозинкиназ. Он обладает сродством к рецепторам VEGFR1, 2 и 3, PDGFR, рецепторам c-KIT, EGFR, FGFR, RET [25–27]. Также сунитиниб стимулирует рост и развитие лимфатических сосудов, благодаря чему происходит «доставка» иммунцитов к опухоли [25, 28, 29]. К наиболее часто регистрируемым негематологическим нежелательным явлениям относят диарею (47 %), утомляемость (40 %), тошноту (36 %) и снижение аппетита (31 %), гипотиреоз любой степени тяжести отмечают у 11 % больных. Наиболее частыми нежелательными эффектами III–IV степеней тяжести являются утомляемость (9 %), тромбоцитопения (10 %), астения, ладонно-подошвенный синдром и нейтропения (для каждого 7 %), а также артериальная гипертензия (6 %) и диарея (5 %) [30]. В приведенном клиническом случае на 2-й месяц терапии у пациентки развилась артериальная гипертензия. К сожалению, пациентка самостоятельно отменила прием сунитиниба, не обратившись к онкологу для коррекции нежелательного явления.

Прогрессирование заболевания в виде появления и увеличения размера метастаза в области наружных половых органов было зарегистрировано через 15 мес после установления диагноза и нефрэктомии. Следует отметить, что в этот период пациентка в течение 2 мес получала сунитиниб, инфузии золедроновой кислоты

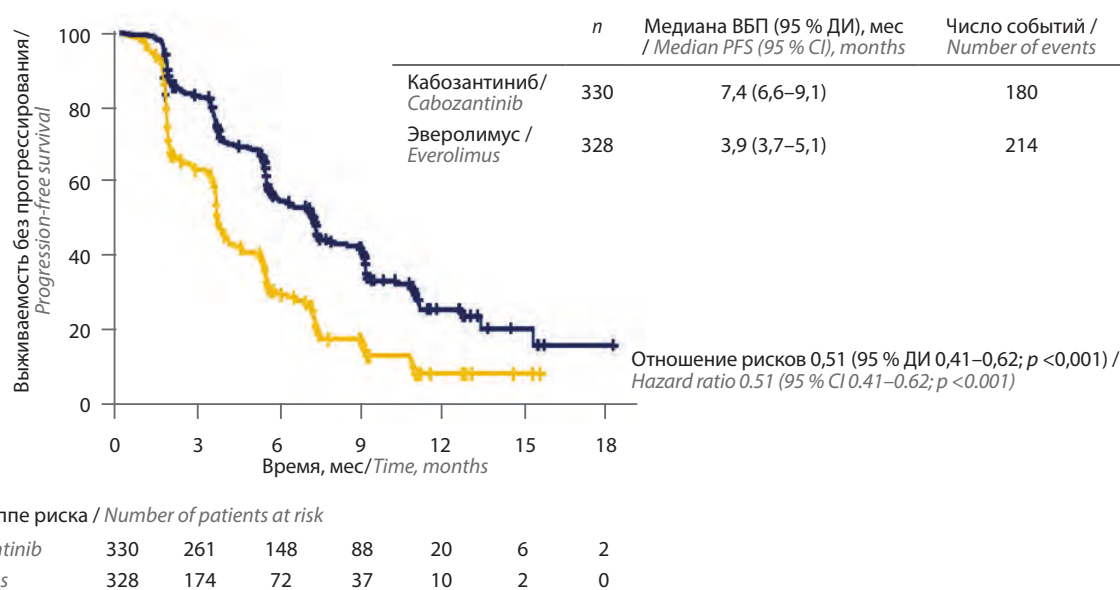


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в исследовании METEOR [31]. ДИ – доверительный интервал
 Fig. 4. Progression-free survival (PFS) in the METEOR study [31]. CI – confidence interval

и паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на Th12. Образование на наружных половых органах, вероятно, можно расценить как метастазирование в кожу и подкожную жировую клетчатку, но следует принять во внимание особенности кровоснабжения и лимфооттока в этой зоне. Данные особенности описаны многими авторами [32, 33].

Пациентке была выполнена санационная операция. Цель вульвэктомии в этом случае – улучшение качества жизни, устранение источника кровотечения и возможность проведения противоопухолевой терапии. Санационные операции при опухолях наружных половых органов у женщин не увеличивают общую выживаемость, но, в свою очередь, улучшают качество жизни и позволяют предложить какой-либо метод терапии [34, 35].

Костные метастазы выявляют у 30–35 % пациентов с метастатическим ПКР. Наличие костных метастазов считается отрицательным прогностическим фактором, ассоциированным с уменьшением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Кабозантиниб для лечения ПКР с метастазами в костях является методом выбора. Кабозантиниб – ингибитор тирозинкиназных доменов ряда факторов роста, ангиогенеза, абнормального ремоделирования кости, метастазирования, а также лекарственной устойчивости. Кабозантиниб способен эффективно блокировать ряд мишеней при раке почки, таких как VEGFR1, 2 и 3, AXL и MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецептор фактора роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 [36–38].

В исследование III фазы METEOR были включены 658 пациентов с местно-распространенным или метастатическим ПКР, ранее получавших системную терапию и имеющих прогрессирование на фоне или после предшествующей анти-VEGF-терапии. Статус по шкале Карновского составлял ≥ 70 %. Рандомизация проводилась 1:1 в группы кабозантиниб 60 мг перорально ежедневно и эверолимус перорально ежедневно в стандартном режиме приема. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичными точками – общая выживаемость, частота объективных ответов и безопасность. Кабозантиниб достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом (7,4 мес против 3,9 мес) (рис. 4) [31]. После ингибиторов тирозинкиназных ингибиторов доказана эффективность монотерапии кабозантинибом (режим предпочтения), ниволумабом (режим предпочтения), акситинибом (альтернативный режим) и ленватинибом в комбинации с эверолимусом (альтернативный режим) [39].

Также показано, что преимущество кабозантиниба сохранялось независимо от демографических характеристик, соматического статуса, времени от постановки диагноза до лечения, предшествующей нефрэктомии, количества, размеров и локализации опухолевых очагов, а также от группы прогноза по шкале IMDC [38, 40].

Следует отметить эффективность кабозантиниба при костных метастазах ПКР. В развитии костных метастазов важную роль играет рецептор MET. Он обеспечивает взаимодействие между опухолевыми клетками и мезенхимальными клетками костного

микроокружения, также может способствовать миграции циркулирующих клеток (включая опухолевые клетки) из крови в костную ткань и помогает дифференцировке CD14⁺-моноцитов в зрелые остеокласты [41]. Кабозантиниб непосредственно действует на опухолевые клетки, ингибируя пролиферацию и способствуя клеточной гибели, а также может оказывать прямое действие на клетки костной ткани [36, 42]. Таким образом, назначение кабозантиниба пациентке с костными метастазами ПКР группы плохого прогноза в 1-й и 2-й линиях терапии — одна из наиболее оправданных опций.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение ПКР с множественными метастазами демонстрирует эффективность терапии мультикиназным ингибитором кабозантинибом во 2-й линии после сунитиниба. Следует отметить быстрый эффект на фоне терапии кабозантинибом, уменьшение болевого синдрома и в свою очередь улучшение качества жизни. Также следует отметить редкий случай метастатического поражения ПКР наружных половых органов. Санационная вульвэктомия позволила продолжить терапию метастатического ПКР и устранить угрозу кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
2. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(36):JCO2018791905. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
4. Bhatt J.R., Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 2014;11(9):517–25. DOI: 10.1038/nrurol.2014.194.
5. Shuch B., Amin A., Armstrong A.J. et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol* 2015;67(1):85–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.029.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
7. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113(7):1552–8. DOI: 10.1002/cncr.23776.
8. Nerich V., Hugues M., Paillard M.J. et al. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2014;7:365–74. DOI: 10.2147/OTT.S56370.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. SHahazadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).]
10. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193–205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.12.001.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
12. Hanno P., Wein A., Malkowicz S.B. *Clinical Manual of Urology*. 3rd edn. New York: McGraw Hill, 2001. 498 p.
13. Vidart A., Fehri K., Pfister C. Unusual metastasis of renal carcinoma. *Ann Urol (Paris)* 2006;40(4):211–9. DOI: 10.1016/j.anuro.2006.03.004.
14. D’Elia C., Cai T., Luciani L. et al. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: a case report. *Oncol Lett* 2013;5(4):1258–60. DOI: 10.3892/ol.2013.1172.
15. Menon A.R., Thomas A.S., Suresh N., Shashidhar S.M. Cutaneous metastasis: an unusual presenting feature of urologic malignancies. *Urol Ann* 2016;8(3):377–80. DOI: 10.4103/0974-7796.184882.
16. Mueller T.J., Wu H., Greenberg R.E. et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology* 2004;63(6):1021–6. DOI: 10.1016/j.urol.2004.01.014.
17. Kramer D.E., Kerolus M.G., Tan L.A. et al. Embolization of an exophytic posterior neck mass secondary to a cutaneous renal cell carcinoma metastasis. *Neurointervention* 2020;15(3):162–6. DOI: 10.5469/neuroint.2020.00206.
18. Saeed S., Keehn C.A., Morgan M.B. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31(6):419–30. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2004.00207.x.
19. Jin W.W., Chung J.M., Jung K.E. et al. A case of metastatic renal cell carcinoma mimicking granuloma pyogenicum. *Ann Dermatol* 2008;20(4):263–6. DOI: 10.5021/ad.2008.20.4.263.
20. Schwartz R.A. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(2 Pt 1):161–82.
21. Schlesinger-Raab A., Treiber U., Zaak D. et al. Metastatic renal cell carcinoma: results of a population-based study with 25 years follow-up. *Eur J Cancer* 2008;44(16):2485–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.039.
22. Gravis G., Chanez B., Derosa L. et al. Effect of glandular metastases on overall survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma in the antiangiogenic therapy era. *Urol Oncol* 2016;34(4):167.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.10.015.
23. Xu Y., Hou R., Lu Q. et al. Renal clear cell carcinoma metastasis to the breast ten years after nephrectomy: a case report and literature review. *Diagn Pathol* 2017;12(1):76. DOI: 10.1186/s13000-017-0666-8.
24. Motzer R.J., McCann L., Deen K. Pazopanib versus sunitinib in renal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(20):1970. DOI: 10.1056/NEJMc1311795.
25. Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П. и др. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака. Медицинский совет 2020;(9):136–45. [Rusakov I.G., Gritskevich A.A., Baytman T.P. et al. Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020;(9):136–45. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-136-145.
26. Qin S., Li A., Yi M. et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):27. DOI: 10.1186/s13045-019-0718-5.
27. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis:

- causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(9):1745–70. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
28. Dufies M., Giuliano S., Ambrosetti D. et al. Sunitinib stimulates expression of VEGFC by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Res* 2017;77(5):1212–26. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3088.
 29. Deleuze A., Saout J., Dugay F. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: the future is now. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2532. DOI: 10.3390/ijms21072532.
 30. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1):12–9. DOI: 10.1038/bjc.2015.196.
 31. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3.
 32. Меньшиков К.В. Определение сторожевого лимфоузла при раке вульвы методами контрастной лимфографии и непрямой интраоперационной радиоизотопной лимфосцинтиграфии. *Академический журнал Западной Сибири* 2018;14(5 (76)):29–30. [Menshikov K.V. Identification of the sentinel lymph node in a patient with vulvar cancer using contrast-enhanced lymphography and indirect intraoperative radioisotope lymphoscintigraphy. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of Western Siberia* 2018;14(5 (76)):29–30. (In Russ.)].
 33. Мухин А.А., Жаров А.В., Чернова Л.Ф. и др. Хирургическое лечение больных раком вульвы. *Вопросы онкологии* 2018;64(2):190–5. [Mukhin A.A., Zharov A.V., Chernova L.F. et al. Surgical treatment of patients with vulvar cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2018;64(2):190–5. (In Russ.)].
 34. Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. и др. Паллиативные операции при раке вульвы. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2020;(4):41–5. [Lipatov O.N., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. et al. Palliative surgeries for vulvar cancer. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2020;(4):41–5. (In Russ.)].
 35. Ghebre R.G., Posthuma R., Vogel R.I. et al. Effect of age and comorbidity on the treatment and survival of older patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):595–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.005.
 36. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
 37. Katayama R., Kobayashi Y., Friboulet L. et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):166–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1385.
 38. Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. *Онкоурология* 2019;15(3):28–41. [Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):28–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41.
 39. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10)*. [Nosov D.A., Alekseev B.Ya., Volkova M.I. et al. Practical recommendations for drug treatment of renal cell carcinoma. *Malignant tumors: RUSSCO Practice Guidelines #3s2, 2020 (vol. 10)*. (In Russ.)].
 40. George D.J., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib for untreated patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk: subgroup analysis of the alliance A031203 CABOSUN trial. *Clin Trial Oncol* 2019;24(11):1497–501. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0316.
 41. Di Nunno V., Cimagliore A., Santoni M. et al. Biological issues with cabozantinib in bone metastatic renal cell carcinoma and castration-resistant prostate cancer. *Fut Oncol* 2018;14(25):2559–64. DOI: 10.2217/fon-2018-0158.
 42. Fioramonti M., Santini D., Iuliani M. et al. Cabozantinib targets bone microenvironment modulating human osteoclast and osteoblast functions. *Oncotarget* 2017;8(12):20113–21. DOI: 10.18632/oncotarget.15390.

Вклад авторов

К.В. Меньшиков: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;
 А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Р.Р. Мугинов, И.А. Меньшикова: написание текста рукописи;
 И.А. Шарифгалеев, Д.О. Липатов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 Н.И. Султанбаева: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

K.V. Menshikov: developing the research design, article editing;
 A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, A.A. Izmaylov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 R.R. Muginov, I.A. Menshikova: article writing;
 I.A. Sharifgaleev, D.O. Lipatov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 N.I. Sultanbaeva: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
 А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
 Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
 А.А. Измайлов / A.A. Izmaylov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
 Р.Р. Мугинов / R.R. Muginov: <https://orcid.org/0000-0003-2760-9863>
 И.А. Меньшикова / I.A. Menshikova: <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>
 И.А. Шарифгалеев / I.A. Sharifgaleev: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>
 Д.О. Липатов / D.O. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>
 Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1

В.М. Мерабишвили¹, А.Н. Полторацкий¹, А.К. Носов¹, А.С. Артемьева¹, Э.Н. Мерабишвили²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Вахтанг Михайлович Мерабишвили MVM@niioncologii.ru

Введение. Ежегодно в России регистрируют около 25 000 новых случаев рака почки (в 2018 г. – 24 291), в Северо-Западном федеральном округе России в 2018 г. – 2504 случая.

Рак почки относится к заболеваниям с относительно низким уровнем летальности. Летальность на первом году наблюдения составляет около 20 %. Вместе с тем следует отметить неблагоприятную тенденцию динамики заболеваемости. За последние 10 лет ежегодный прирост составил 3,18 % для обоих полов, смертность практически не изменилась, что свидетельствует об определенных успехах лечения больных.

Материалы и методы. Материалами исследования явились монографии Международного агентства по изучению рака «Рак на пяти континентах», справочники МНИОИ им П.А. Герцена, база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, собственные материалы. Использованы стандартные методы статистического анализа.

Результаты. В проведенном исследовании выявлены положительные тенденции качества учета больных раком почки, динамики смертности и выживаемости больных.

Заключение. Установлена положительная динамика заболеваемости населения России раком почки, определено ее место в мировом сообществе. Уровни по возрасту показателей близки к таковым в США.

Обращено особое внимание на необходимость использования базы данных популяционного ракового регистра России для получения надежных сведений об объективной оценке деятельности онкологической службы относительно рака почки.

Ключевые слова: рак почки, заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная летальность, гистологическая структура

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология 2021;17(2):182–94. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194.

The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1

V.M. Merabishvili¹, A.N. Poltorackiy¹, A.K. Nosov¹, A.S. Artem'eva¹, E.N. Merabishvili²

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Contacts: Vahtang Mihaylovich Merabishvili MVM@niioncologii.ru

Background. About 25,000 (2018 – 24,291) new cases of kidney cancer (KC) are registered in Russia annually, in the North-western Federal District of Russia in 2018 – 2504.

Kidney cancer refers to localizations with a relatively low mortality rate. Mortality in the first year of observation is about 20 %. At the same time, an unfavorable trend in the dynamics of morbidity should be noted. Over the past 10 years, the annual growth rate for both sexes was 3.18%, mortality practically did not change, which indicates certain success in the treatment of patients.

Materials and methods. The materials of the research were the monographs of IARC “Cancer on five continents”, reference books of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute and the database of the population cancer register of the Northwestern Federal District of the Russia own materials. Standard methods of statistical analysis were used.

Results. The study revealed positive trends in the quality of registration of patients with kidney cancer, dynamics of mortality and survival of patients.

Conclusion. The positive dynamics of the incidence rate of the population of Russia with kidney cancer has been established, and its place in the world community has been determined. Age-specific levels are close to those in the United States.

Particular attention is paid to the need to use the Russian population cancer register database to obtain reliable data for an objective assessment of the activities of the oncological service in relation to kidney cancer.

Key words: kidney cancer, morbidity, mortality, index of accuracy, one-year lethality, histological structure

For citation: Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K. et al. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. Onko-urologiya = Cancer Urology 2021;17(2):182–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194.

Заболеваемость

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра рак почки (РП) относится к рубрике С64 [1–3].

По экспертной оценке Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире диагностируют более 500 тыс. новых случаев РП. Наиболее высокие уровни стандартизованных показателей регистрируют в Чешской Республике, Литве, Белоруссии – 18,0–20,0 ‰₀₀₀₀ среди мужского населения и 9,0–9,4 ‰₀₀₀₀ среди женского. Близки к этим уровням новые данные российских территорий, включенных в том XI МАИР «Рак на пяти континентах» (Челябинская, Архангельская, Самарская области и Республика Карелия) (рис. 1). Для оценки динамики показателей заболеваемости населения российских территорий добавлены данные за 2018 г. [4–6]. Располагая последними данными по России, в частности по г. Санкт-Петербургу, мы видим фактическое удвоение показателя заболеваемости населения РП.

На рис. 2 представлены сравнительные данные по возрастным показателям заболеваемости РП мужского и женского населения США и России. Используются последние опубликованные материалы МАИР «Рак на пяти континентах», том XI (2008–2012), и справочника МНИОИ им. П.А. Герцена за 2011 и 2018 гг. [6–8].

Четко выявляются следующие тенденции — до 70-летнего возраста по возрастные показатели в США и России близки. В последующих возрастных группах заболеваемость РП в США существенно выше (см. рис. 2).

В табл. 1 представлена динамика стандартизованных показателей заболеваемости РП населения Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) и России в целом. Во всех случаях проявляется четкая тенденция

к увеличению уровня заболеваемости РП населения. Графически эти данные представлены на рис. 3.

Показатели заболеваемости и смертности в г. Санкт-Петербурге и России в целом соответствуют значениям в других странах. В последние десятилетия сохраняется стойкий рост заболеваемости РП, который обусловлен активным развитием раннего выявления этого заболевания на основе широкого внедрения ультразвукового исследования (УЗИ) и увеличением продолжительности жизни населения. В результате активного раннего выявления РП и агрессивного лечения всех стадий этого заболевания в последние годы в большинстве социально развитых стран снижается уровень смертности больных. Однако расширение использования ультразвуковых методов диагностики приводит к выраженному приросту за короткий промежуток времени числа случаев индолентных форм РП, что требует активного внедрения малоинвазивных органосохраняющих методов лечения, в том числе аблативных, а также тактики наблюдения у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. С другой стороны, увеличение продолжительности жизни в тех же странах приводит к увеличению заболеваемости именно за счет пациентов старшей возрастной группы, которые в то же самое время имеют и наиболее высокий риск смерти от этого заболевания, поэтому тактика их лечения не должна отличаться от тактики у более молодых больных.

Продemonстрированные в вышеприведенном анализе особенности возраст-ассоциированной динамики заболеваемости и смертности больных РП демонстрируют необходимость регулярного проведения УЗИ органов брюшной полости в более ранней возрастной группе, что приводит к снижению смертности в группе среднего возраста. Стоит подчеркнуть, что регулярное

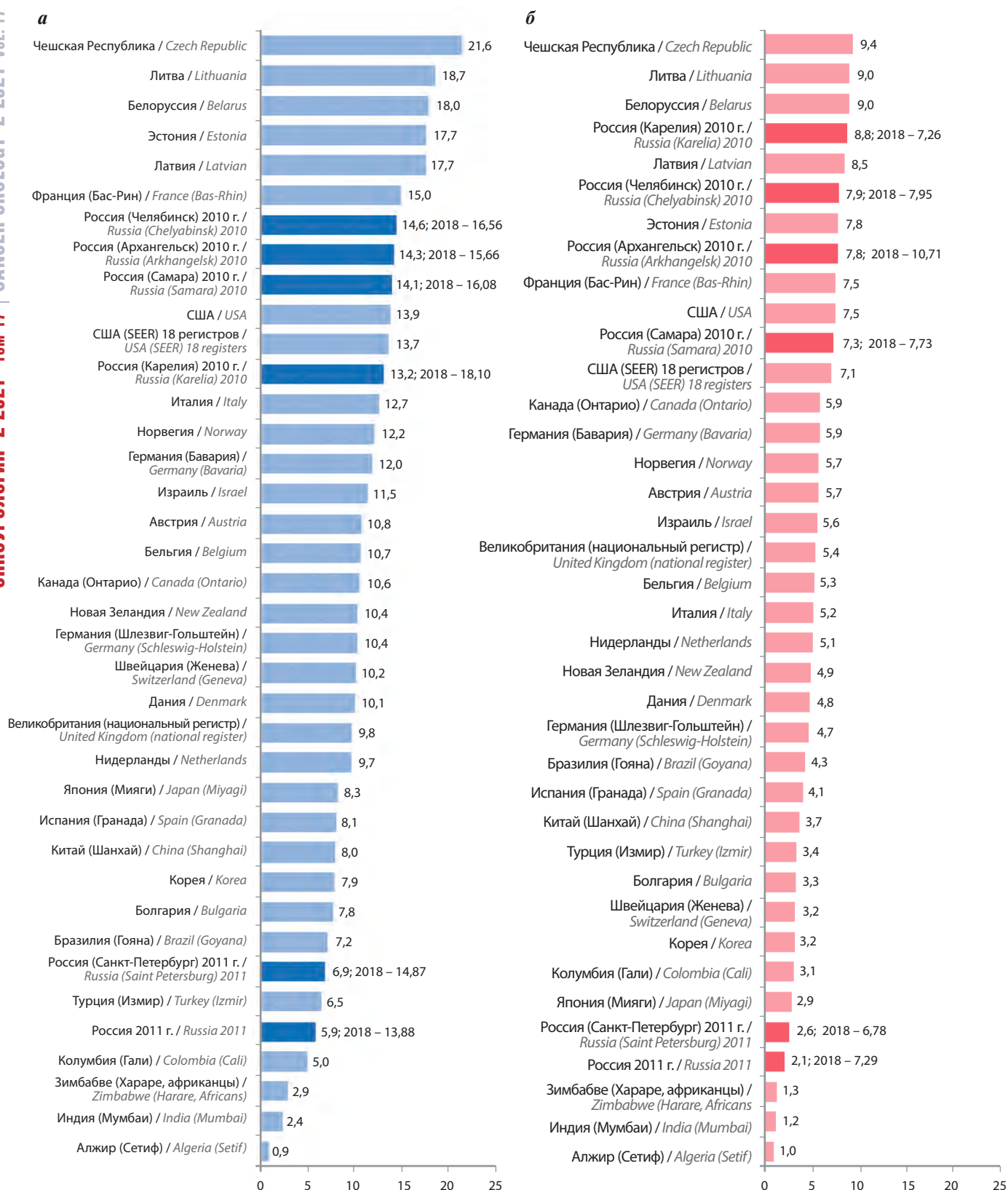


Рис. 1. Заболеваемость раком почки (C64) в некоторых странах мира среди мужского (а) и женского (б) населения. Данные 2008–2012 гг. Международного агентства по изучению рака «Рак на пяти континентах», XI том [5, 7]
Fig. 1. Incidence of kidney cancer (C64) in some countries among men (a) and women (b). Data for 2008–2012 by the International Agency for Research on Cancer, Cancer Incidence in Five Continents, volume XI [5, 7]

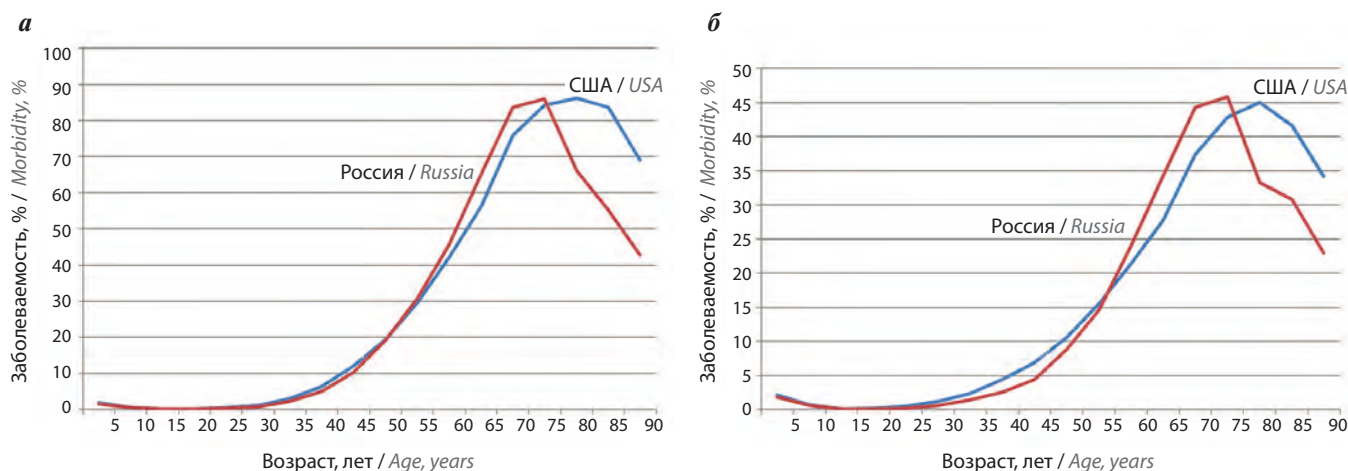


Рис. 2. Сравнительные данные по возрастным показателям заболеваемости раком почки (С64) мужского (а) и женского (б) населения США и России [5, 9]
Fig. 2. Comparison of age-specific kidney cancer morbidity (C64) between men (a) and women (b) in the United States and Russia [5, 9]

выполнение УЗИ органов брюшной полости у пациентов в возрасте 20–39 лет повышает вероятность радикального лечения при выявлении опухолевого процесса и снижает вероятность смерти от РП в более старшем возрасте. Это требует внесения УЗИ органов брюшной полости в перечень исследований, проводимых при диспансеризации, особенно у лиц в возрасте 20–39 лет.

Внедрение ранней ультразвуковой диагностики РП привело к большему числу впервые выявленных ранних форм РП, что потребовало активного использования органосохраняющих методик их лечения. В хирургическом отделении онкоурологии НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова за последние 10 лет число нефрэктомий снизилось до 12 % от всех операций по поводу РП, остальные 88 % составляют органосохраняющие вмешательства. За этот

Таблица 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком почки (С64) населения Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) и России в целом [7–12]
Table 1. Dynamics of adjusted kidney cancer incidence (C64) in the Northwestern Federal District (NWFD) of Russia and Russia as a whole [7–12]

Территория Territory	2000 г. 2000	2005 г. 2005	2010 г. 2010	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018
Оба пола Both genders							
Россия Russia	6,71	7,64	8,78	9,77	10,09	10,35	10,01
СЗФО РФ NWFD	—	—	9,02	10,36	10,46	10,54	10,19
Мужчины Men							
Россия Russia	9,40	10,69	12,13	13,31	13,84	14,04	13,88
СЗФО РФ NWFD	—	—	12,81	14,25	15,10	14,86	14,51
Женщины Women							
Россия Russia	4,95	5,60	6,56	7,34	7,49	7,76	7,29
СЗФО РФ NWFD	—	—	6,71	7,88	7,39	7,72	7,31

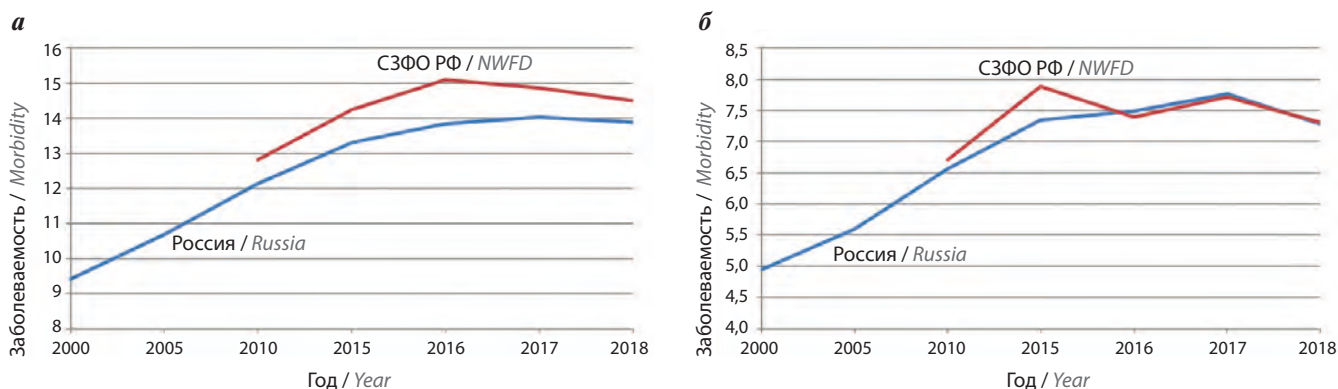


Рис. 3. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком почки (С64) мужского (а) и женского (б) населения Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) и России в целом [7–12]

Fig. 3. Dynamics of adjusted kidney cancer incidence (C64) among men (a) and women (b) in the Northwestern Federal District (NWFD) of Russia and Russia as a whole [7–12]

период хирургические вмешательства полностью переведены на лапароскопический доступ, что обеспечивает малую инвазивность и раннюю реабилитацию прооперированных больных. Разработана и внедрена собственная методика резекции почки без ишемии с электрогемостазом и применением современной клеевой композиции, что позволяет выполнять технически сложные резекции с максимальным сохранением функции резецированного органа. К настоящему моменту с применением подобной техники выполнено 450 оперативных вмешательств. При анализе продемонстрированы хорошие функциональные и онкологические исходы. Для пациентов с выраженной сопутствующей патологией активно разрабатываются аблативные методики лечения локализованного РП. Внедрена перкутанная криоабляция с навигацией в условиях компьютерной томографии в реальном времени на отечественной криогенной системе (МКС) с жидким азотом в качестве хладагента, проведено более 50 криоабляций опухоли почки, продемонстрированы безопасность и онкологическая эффективность данного органосохраняющего подхода. Использование малоинвазивного доступа развивается и при местно-распространенном РП, в том

числе при опухолевом тромбе нижней полой вены, данный подход продемонстрировал малую травматичность и низкий объем интраоперационной кровопотери.

Смертность

Ежегодно в России от РП умирают более 8000 пациентов (в 2018 г. – 8448) [7], в СЗФО РФ – более 900 (в 2018 г. – 911) [7]. Стандартизованный показатель смертности для обоих полов в России составляет $3,1 \text{ ‰}_{0000}$, в СЗФО РФ – $3,2 \text{ ‰}_{0000}$. Это позволяет нам при использовании созданной в 2019 г. уникальной базы данных (БД) популяционного ракового регистра (ПРР) СЗФО РФ (более 1 млн 100 тыс. наблюдений) исчисленные объективные аналитические показатели распространять на всю Россию, прежде всего это относится к показателю одногодичной летальности.

В табл. 2 и на рис. 4 представлена динамика стандартизованных показателей смертности от РП мужского и женского населения СЗФО РФ и России в целом [7–12]. Четко прослеживается снижение показателей. Смертность среди мужчин значительно выше, чем среди женщин (см. табл. 2). Важно отметить, что уровень

Таблица 2. Динамика стандартизованных показателей смертности от рака почки (С64) населения Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) и России в целом [7–12]

Table 2. Dynamics of adjusted kidney cancer mortality (C64) in the Northwestern Federal District (NWFD) of Russia and Russia as a whole [7–12]

Территория Territory	2000 г. 2000	2005 г. 2005	2010 г. 2010	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018
Оба пола Both genders							
Россия Russia	3,39	3,58	3,68	3,27	3,34	3,12	3,10
СЗФО РФ NWFD	—	—	3,79	3,44	3,60	3,59	3,20

Окончание табл. 2
End of table 2

Территория Territory	2000 г. 2000	2005 г. 2005	2010 г. 2010	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018
Мужчины Men							
Россия Russia	5,49	5,96	6,09	5,49	5,59	5,20	5,15
СЗФО РФ NWFD	—	—	6,56	5,67	6,32	6,06	5,46
Женщины Women							
Россия Russia	2,01	2,06	2,14	1,82	1,89	1,77	1,76
СЗФО РФ NWFD	—	—	2,16	2,11	1,98	2,09	1,83

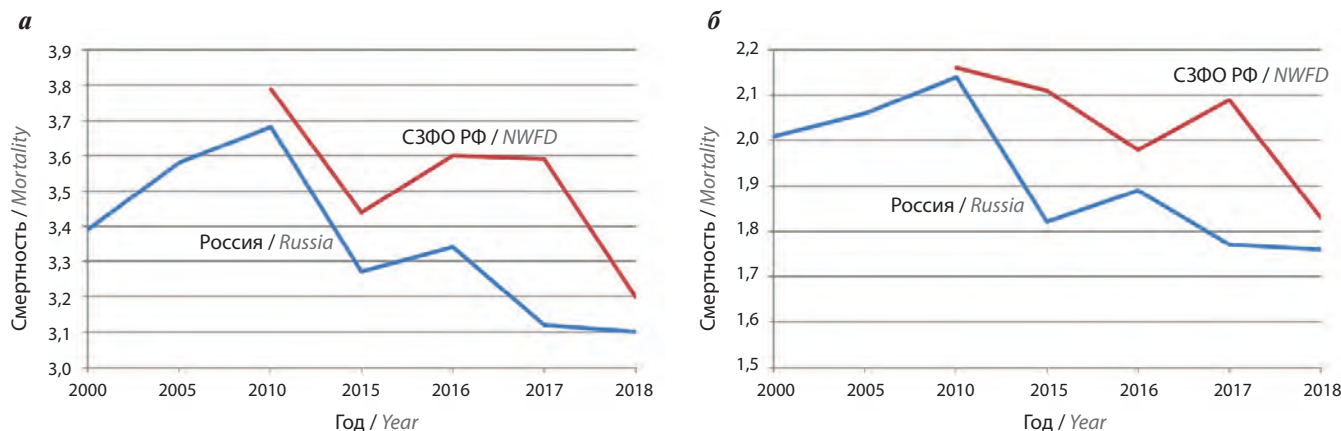


Рис. 4. Динамика стандартизованных показателей смертности от рака почки (С64) мужского (а) и женского (б) населения Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) и России в целом [7–12]

Fig. 4. Dynamics of adjusted kidney cancer mortality (C64) among men (a) and women (b) in the Northwestern Federal District (NWFD) of Russia and Russia as a whole [7–12]

грубых показателей смертности от РП среди мужчин и женщин заметно выше, чем в расчете стандартизованных показателей, и динамика этих показателей неблагоприятна, но это происходит из-за увеличения удельного веса лиц старшего возраста, который с 1959 по 2018 г. увеличился почти в 2 раза — с 15 до 25 %.

Достоверность учета

Достоверность учета характеризуется расчетом индекса достоверности учета (ИДУ) — отношения числа умерших пациентов к числу заболевших. Для онкологических заболеваний с высоким уровнем летальности нередко число умерших превосходит число заболевших,

а величина ИДУ может быть $>1,0$. По этому показателю МАИР отбирает материалы для включения в монографию «Рак на пяти континентах».

Сложно оценивать качество учета для локализаций со средним и низким уровнем летальности. Методология оценки этих расчетов отражена нами в ряде публикаций [13, 14]. Что касается РП, мы можем отнести его к локализациям с низким уровнем летальности и здесь главное — определение тенденций. На рис. 5 и в табл. 3 показана динамика величины ИДУ для СЗФО РФ и России в целом. Во всех случаях установлена положительная динамика величин ИДУ, что свидетельствует о повышении качества первичного учета больных РП.

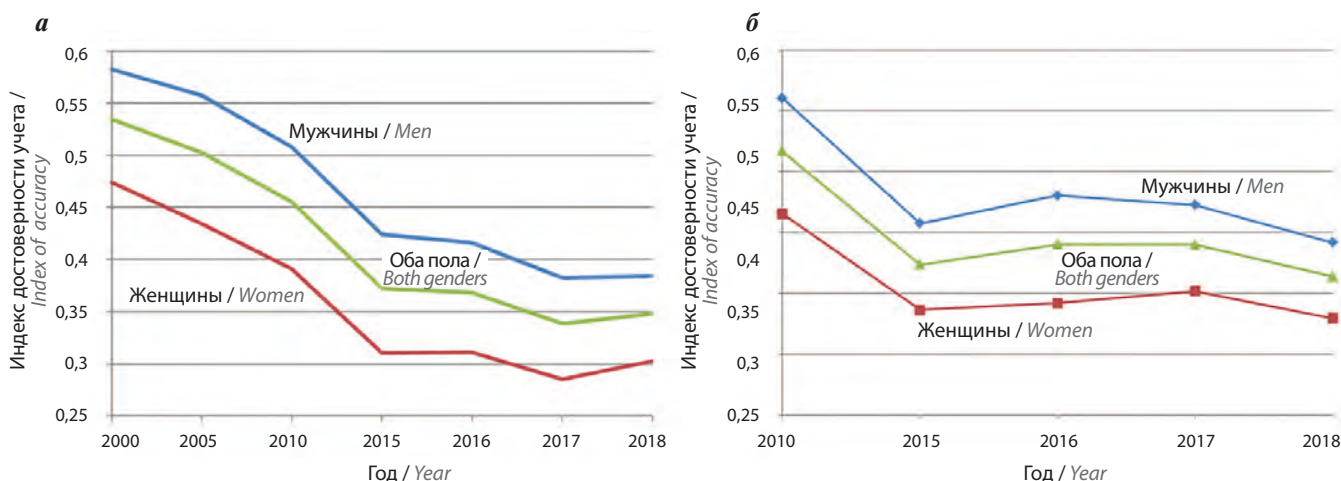


Рис. 5. Индекс достоверности учета больных раком почки (С64) в России (а) и Северо-Западном федеральном округе России (б) [7–12]
Fig. 5. Index of accuracy for kidney cancer patients (C64) in Russia (a) and Northwestern Federal District of Russia (b) [7–12]

Таблица 3. Индекс достоверности учета больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе России (СЗФО РФ) и России в целом
Table 3. Index of accuracy for kidney cancer patients (C64) in the Northwestern Federal District (NWFD) of Russia and Russia as a whole

Пол Gender	2000 г. 2000	2005 г. 2005	2010 г. 2010	2015 г. 2015	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018
Россия Russia							
Оба Both genders	0,53	0,50	0,46	0,37	0,37	0,34	0,35
Мужской Male	0,58	0,56	0,51	0,42	0,42	0,38	0,38
Женский Female	0,47	0,43	0,39	0,31	0,31	0,29	0,30
СЗФО РФ NWFD							
Оба Both genders	—	—	0,47	0,37	0,39	0,39	0,36
Мужской Male	—	—	0,51	0,41	0,43	0,42	0,39
Женский Female	—	—	0,42	0,34	0,34	0,35	0,33

Одногодичная летальность

По официальным данным (государственная отчетность, форма № 7), в 2019 г. летальность больных РП на первом году наблюдения с момента установления диагноза составила в среднем по России 14,6 %, в СЗФО РФ — 13,6 % (оба пола) [15, 16]. Мы располагаем возможностью использовать более надежный источник — вновь созданную БД ПРР СЗФО РФ, в которой летальность на первом году наблюдения составила в 2018 г. 21,5 % (оба пола), что практически в 1,5 раза выше официальных

данных. На первом году диспансерного наблюдения погибают 23,8 % учтенных мужчин и 18,8 % женщин. Государственная система сбора отчетных данных к 20 января недополучает значительное число умерших больных за IV квартал отчетного года, чем существенно занижает одногодичную летальность, к тому же представляет данные суммарно на оба пола [17, 18].

В табл. 4 впервые в России представлена динамика показателей летальности больных РП на первом году наблюдения по БД ПРР СЗФО РФ.

Таблица 4. Динамика показателей летальности больных раком почки (С64) на первом году наблюдения в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России) [7–12], %

Table 4. Dynamics of death rates during the first year among kidney cancer patients in the Northwestern Federal District of Russia (database of the Population Cancer Register of the Northwestern Federal District) [7–12], %

Пол Gender	2000 г. 2000	2010 г. 2010	2015 г. 2015	2018 г. 2018
Оба Both genders	32,0	23,7	20,4	21,5
Мужской Male	36,3	26,8	23,6	23,8
Женский Female	27,4	20,1	16,8	18,8

Погодичная летальность

Изучение закономерностей гибели больных со злокачественными новообразованиями, взятых на учет, на каждом году диспансерного наблюдения имеет не только организационное значение, но может обеспечить углубленную фундаментальную разработку порядка выбытия больных, взятых под наблюдение.

Для изучения этих аспектов мы отобрали 2 группы больных: 1-я — 7469 больных, учтенных в СЗФО РФ за период с 2000 по 2004 г. для изучения порядка их гибели на протяжении 10 лет; 2-я — 9873 больных, учтенных за период с 2010 по 2014 г. с возможностью расчета показателей летальности на каждом из 5 лет наблюдения.

Эта работа осуществляется впервые в России на основе созданной БД ПРР СЗФО РФ. Из 1-й группы к 10-му году остались в живых 35,0 % больных (оба пола), 30,3 % мужчин и 40,3 % женщин (рис. 6, табл. 5). Летальность больных РП (оба пола) с 1-го по 10 год наблюдения снизилась с 31,6 до 5,4 %. Выявлены несколько всплесков летальности больных РП среди мужского населения на 5, 9 и 10-м году, среди женщин — на 8-м году.

На рис. 7 и в табл. 6 представлены закономерности гибели больных РП в СЗФО РФ, учтенных в 2010–2014 гг. с возможностью прослеживания их судеб на протяжении 5 лет. Хотелось бы отметить, что к 5-му году

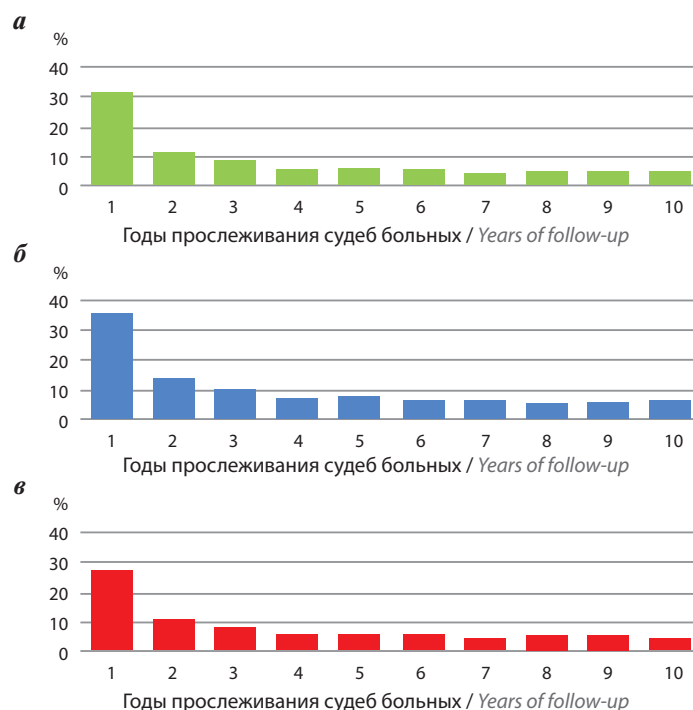


Рис. 6. Десятилетняя погодичная летальность больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, 2000–2004 гг.): а — оба пола; б — мужчины; в — женщины
Fig. 6. Ten-year annual mortality of patients with kidney cancer (C64) in the Northwestern Federal District of Russia (database of the Population Cancer Register of the Northwestern Federal District; 2000–2004): а — both genders; б — men; в — women

Таблица 5. Десятилетняя годовичная летальность больных раком почки (C64) в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, 2000–2004 гг.)

Table 5. Ten-year annual mortality of patients with kidney cancer (C64) in the Northwestern Federal District of Russia (database of the Population Cancer Register of the Northwestern Federal District; 2000–2004)

Год наблюдения Year of follow-up	Мужчины Men		Женщины Women		Оба пола Both genders	
	<i>n</i>	Летальность, % Mortality, %	<i>n</i>	Летальность, % Mortality, %	<i>n</i>	Летальность, % Mortality, %
1-й 1 st	3987	35,8	3482	26,7	7469	31,6
2-й 2 nd	2465	13,7	2434	10,3	4899	12,0
3-й 3 rd	2115	10,1	2165	7,8	4280	9,0
4-й 4 th	1888	7,2	1986	5,3	3874	6,2
5-й 5 th	1746	7,8	1868	5,3	3614	6,5
6-й 6 th	1593	6,7	1756	5,3	3349	6,0
7-й 7 th	1474	6,4	1656	3,8	3130	5,0
8-й 8 th	1372	5,5	1580	5,1	2952	5,3
9-й 9 th	1289	6,0	1487	4,9	2776	5,4
10-й 10 th	1208	6,6	1404	4,4	2612	5,4

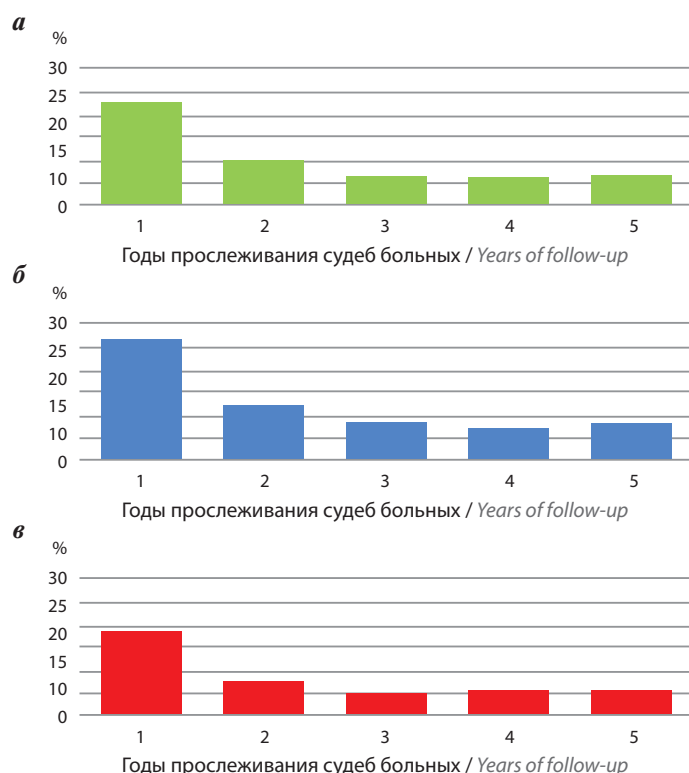


Рис. 7. Пятилетняя годовичная летальность больных раком почки (C64) в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, 2010–2014 гг.): а – оба пола; б – мужчины; в – женщины

Fig. 7. Five-year annual mortality of patients with kidney cancer (C64) in the Northwestern Federal District of Russia (database of the Population Cancer Register of the Northwestern Federal District; 2010–2014): а – both genders; б – men; в – women

Таблица 6. Пятилетняя годовичная летальность больных раком почки (С64) в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, 2010–2014 гг.)

Table 6. Five-year annual mortality of patients with kidney cancer (C64) in the Northwestern Federal District of Russia (database of the Population Cancer Register of the Northwestern Federal District; 2010–2014)

Год наблюдения Year of follow-up	Мужчины Men		Женщины Women		Оба пола Both genders	
	<i>n</i>	Летальность, % Mortality, %	<i>n</i>	Летальность, % Mortality, %	<i>n</i>	Летальность, % Mortality, %
1-й 1 st	5236	26,2	4637	18,2	9873	22,5
2-й 2 nd	3525	12,1	3446	6,9	6971	9,5
3-й 3 rd	3068	8,0	3162	5,2	6230	6,6
4-й 4 th	2712	7,0	2881	5,5	5593	6,2
5-й 5 th	2201	8,1	2362	5,4	4563	6,7

наблюдения летальность больных РП во 2-й группе снизилась на 4,3 % (оба пола), на 3,9 % для мужчин и на 5,3 % для женщин. Здесь также выявлены всплески летальности среди мужского населения на 5-м году наблюдения, среди женского — на 4-м. Из учтенных на оба пола 9873 (46,2 %) больных к 5-му году остались в живых.

Гистологическая структура

За 4 периода наблюдения с 2000 по 2018 г. (табл. 7) из 35629 случаев, отнесенных к РП, гистологическое подтверждение получено у 66,6 % больных. Важно отметить, что при принятии решения о тактике лечения это значение достигает практически 100 %. Материалы официальной отчетности относительно РП дают значение 88,0 % для России и 89,1 % для СЗФО РФ. Это тот редкий случай, когда данные официальной отчетности занижены, что связано с невозможностью своевременно представить в раковый регистр гистологическое заключение. В нашем случае за 4 периода наблюдения удельный вес гистологически подтвержденных диагнозов РП увеличился с 55,8 до 74,3 (см. табл. 7).

Более интересно рассмотреть динамику гистологической структуры РП по тем заключениям, которые получены раковыми регистрами.

На протяжении всего периода наблюдения 1-е место занимает гистологический тип М8312/3 — почечно-клеточный рак — 56,8 % в период 2015–2018 гг., 2-е место — М8310/3 — светлоклеточная аденокарцинома без дополнительных уточнений (БДУ) — 36,2 %, 3-е место —

М8000/3 — новообразование злокачественное — фактически без указания гистологического типа, но удельный вес этой рубрики снизился за 4 периода наблюдения с 5,6 до 3,4 %; по 1–1,5 % пришлось на остальные гистологические типы, включая М8960/3 — нефробластома. Из полученных материалов можно сделать заключение о том, что гистологическая структура РП не претерпела существенных изменений.

К сожалению, представленные данные о гистологической структуре РП в СЗФО РФ не могут подвергаться хоть какому-то анализу и даже близко не отражают фактическое распределение гистологических типов данной нозологической формы заболевания. Почечно-клеточные злокачественные опухоли представляют собой группу патогистологически и молекулярно гетерогенных опухолей с различными наборами генетических и эпигенетических аномалий. Согласно последней патогистологической классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. почечно-клеточный рак имеет 15 вариантов [19], которые должны использоваться морфологами всего мира. Однако в России отсутствует какой-либо переведенный на русский язык и утвержденный профессиональными организациями единый перечень современных гистологических типов рака почки и не стандартизованы их описания. В связи с этим гистологические заключения морфологов могут сильно отличаться как по сути, так и по используемым терминам. Клиницисты также вольно трактуют получаемые заключения, а специалисты канцер-регистров фиксируют искаженные данные в установленные формы, которые сами по себе не отражают фактической гистологической

Таблица 7. Гистологическая структура рака почки (С64) у пациентов обоих полов в Северо-Западном федеральном округе России (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, 2000–2018 гг.)

Table 7. Histological structure of kidney cancer (C64) in patients of both genders in the Northwestern Federal District of Russia (database of the Population Cancer Register of the Northwestern Federal District; 2000–2018)

Код по МКБ-10 ICD-10 code	2000–2004 гг. 2000–2004		2005–2009 гг. 2005–2009		2010–2014 гг. 2010–2014		2015–2018 гг. 2015–2018	
	n	%	n	%	n	%	n	%
M8312/3	2891	38,8	3819	44,0	4765	48,2	4044	42,1
M8310/3	829	11,1	1249	14,3	1697	17,2	2580	26,9
M8000/3	235	3,1	116	1,3	154	1,6	239	2,5
M8140/3	80	1,1	85	1,0	103	1,0	111	1,2
M8120/3	63	0,8	82	0,9	90	0,9	73	0,8
M8960/3	70	0,9	103	1,2	87	0,9	74	0,8
По группе By group	4168	55,8	5454	62,7	6896	69,8	7121	74,3
Всего Total	7469	100	8705	100	9873	100	9582	100

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра:

M8312/3 – почечно-клеточный рак;

M8310/3 – светлоклеточная аденокарцинома без дополнительных уточнений;

M8000/3 – новообразование злокачественное;

M8140/3 – аденокарцинома без дополнительных уточнений;

M8120/3 – переходно-клеточный рак без дополнительных уточнений;

M8960/3 – нефробластома.

Note. ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th revision:

M8312/3 – renal cell carcinoma;

M8310/3 – clear cell adenocarcinoma, not otherwise specified;

M8000/3 – malignant tumor;

M8140/3 – adenocarcinoma, not otherwise specified;

M8120/3 – transitional cell carcinoma, not otherwise specified;

M8960/3 – nephroblastoma.

структуры РП. Это приводит к неадекватным статистическим данным и тотальному искажению картины.

Как видно из табл. 7, почечно-клеточный рак в 2015–2018 гг. составлял 42,1 % всех злокачественных новообразований почек, также отдельно посчитан вариант светлоклеточной аденокарциномы БДУ (26,9 %), который рассчитан от целого числа больных РП за приведенный период, но на самом деле он является одной из гистологических групп почечно-клеточного рака. По-видимому, сложив эти данные, мы получим более реальное значение доли почечно-клеточного рака среди всех злокачественных новообразований почек (68,1 %). Если учесть более 35 % опухолей, не верифицированных гистологически, можно предположить, что в СЗФО РФ доля почечно-клеточного рака соответствует мировым значениям – более 90 %. При этом остается за кадром структура гистологических типов этого варианта злокачественных новообразований почек (согласно Ванкуверской классификации злокачественных

опухолей почки 2013 г. светлоклеточный почечно-клеточный рак – 92,1 %, хромофобный – 2,4 %, папиллярный 1-го и 2-го типов – 4,1 %, собирательных трубочек – 0,2 % и т.д.) [20].

Эти данные чрезвычайно важны не только для научных исследований, но и в экономическом плане, так как уже сейчас пациенты с различными гистологическими типами опухоли почки должны получать разное дорогостоящее лечение и только достоверные данные могут дать возможность полноценно планировать льготное лекарственное обеспечение этой категории больных.

Таким образом, разработка стандартизированной гистологической классификации злокачественных опухолей почки, согласованной с системой регистрации канцер-регистров, является важной задачей. На сегодняшний же день достоверной статистики гистологических типов злокачественных опухолей почки нет, имеется лишь беспрецедентное число гистологически не верифицированных опухолей почки.

Таким образом, результаты проведенного исследования состояния онкологической помощи в России позволили установить закономерности динамики заболеваемости РП населения, которые соответствуют мировым трендам. Практически не выявлено различий в уровнях по возрастных показателей РП в России и США. Заболеваемость растет, смертность (в стандартизованных показателях, устраняющих различие возрастной структуры населения) снижается. Выявлены дефекты в существующей форме государственной отчетности — занижающей практически в 1,5 раза уровень летальности больных РП на 1-м году наблюдения.

Отмечены положительные тенденции достоверности учета больных РП: годовичная летальность с 2000 по 2018 г. снизилась с 32,0 до 21,5 %, улучшились показатели годичной летальности, выявлены особенности летальности больных в различные периоды диспансерного наблюдения.

В следующей статье (часть 2) мы планируем представить материал относительно РП, полностью сформированный на основе БД ПРР СЗФО РФ (медиану выживаемости, наблюдаемую и относительную 1- и 5-летнюю выживаемость с учетом пола и стадии заболевания, выживаемость с учетом гистологической структуры опухолей).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструктивно-методические указания по использованию полного перечня кодов морфологии опухолей (МКБ-О) и их переводу в коды единой системы популяционных раковых регистров России. Под ред. О.Ф. Чепик, В.М. Мерабишвили. СПб., 1996. 31 с. [Instructional and methodological guidelines for the use of the complete list of tumor morphology codes (ICD-O) and their translation into the codes of the unified system of Population Cancer Registers of Russia. Eds.: O.F. Chepik, V.M. Merabishvili. Saint-Petersburg, 1996. 31 p. (In Russ.)].
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1995. 698 с. [International statistical classification of diseases and related health problems. World Health Organization. Geneva, 1995. 698 p. (In Russ.)].
3. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотров по классу новообразований. 2-е издание, уточненное и дополненное. Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб., 1998. 91 с. [Reference book for comparison of ICD-9 and ICD-10 codes by tumor classes. Ed.: V.M. Merabishvili. Saint-Petersburg, 1998. 91 p. (In Russ.)].
4. Gusenkova L., Merabishvili V., Lashin V., Lasarevich O. Cancer incidence in Russian Federation, Karelia. Cancer incidence in Five Continents. Vol. XI. Eds.: F. Bray, M. Colombet, L. Mery et al. IARC Sci. Publ. No. 166, Lyon, France, 2021. Pp. 886–887, 1013–1410.
5. Vazhenin A., Domozhirova I., Aksenova T. et al. Cancer incidence in Russian Federation, Chelyabinsk. Cancer incidence in Five Continents. Vol. XI. Eds.: F. Bray, M. Colombet, L. Mery et al. IARC Sci. Publ. No. 166, Lyon, France, 2021. Pp. 884–885, 1013–1410.
6. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XI. IARC Cancer Base No. 14. Eds.: F. Bray, M. Colombet, L. Mery et al. Lyon, 2018.
7. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
8. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2012. 260 с. [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2012. 260 p. (In Russ.)].
9. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2002. 264 с. [Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2002. 264 p. (In Russ.)].
10. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
11. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
12. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
13. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учета. Вопросы онкологии 2018;64(3):445–52. [Merabishvili V.M. Analytical parameters of the index of accuracy. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2018;64(3):445–52. (In Russ.)].
14. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета — важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных. Вопросы онкологии 2019;65(4):510–5. [Merabishvili V.M. Index of accuracy as the most important criterion for objective assessment of cancer care for all types

- of cancer regardless of mortality rate. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(4):510–5. (In Russ.).
15. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 214 p. (In Russ.).]
 16. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).]
 17. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 5. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. 236 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. 5th Issue. Eds: A.M. Belyaev, A.M. Shcherbakov. Saint-Petersburg: T8 Izdatel'skie tekhnologii, 2020. 236 p. (In Russ.).]
 18. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 4. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018. 444 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. 4th Issue. Ed: A.M. Belyaev. Saint-Petersburg: T8 Izdatel'skie tekhnologii, 2018. 444 p. (In Russ.).]
 19. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
 20. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.

Вклад авторов

В.М. Мерабишвили: разработка дизайна исследования, создание базы данных ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, написание текста статьи;

А.Н. Полторацкий: расчет показателей заболеваемости и смертности населения от рака почки;

А.К. Носов: обзор публикаций, анализ клинических материалов;

А.С. Артемьева, Э.Н. Мерабишвили: обработка материалов гистологической структуры рака почки на популяционном уровне.

Authors' contributions

V.M. Merabishvili: developing the research design, creation of a database of the cancer register of the Northwestern Federal District of Russia, article writing;

A.N. Poltorackiy: calculation of indicators of morbidity and mortality of the population from kidney cancer;

A.K. Nosov: review of publications, analysis of clinical materials;

A.S. Artem'eva, E.N. Merabishvili: processing of materials of the histological structure of kidney cancer at the population level.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Мерабишвили / V.M. Merabishvili: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

А.Н. Полторацкий / A.N. Poltorackiy: <https://orcid.org/0000-0002-7650-1122>

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

А.С. Артемьева / A.S. Artem'eva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.03.2021. Принята к публикации: 29.06.2021.

Article submitted: 23.03.2021. Accepted for publication: 29.06.2021.

Мария Склодовская-Кюри, Пьер Кюри

О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Мария Склодовская и Пьер Кюри поженились 26 июля 1895 г.

В Сорбонне 23 июня 1903 г. Мария представила свою докторскую диссертацию «Исследование радиоактивных веществ», в которой были описаны результаты напряженной работы в предыдущие годы, в том числе выделение новых элементов — полония и радия.

В том же году Мария и Пьер Кюри были удостоены Нобелевской премии по физике «в знак признания исключительных услуг, которые они оказали науке совместными исследованиями явлений радиации, открытой профессором Анри Беккерелем». Мария стала первой женщиной-лауреатом и оставалась единственной до 1935 г., когда Нобелевской премии была удостоена ее дочь Ирен.

В 1911 г. Мария Кюри получила Нобелевскую премию по химии «за выдающиеся заслуги в развитии химии: открытие элементов радия и полония, выделение радия и изучение природы и соединений этого замечательного элемента». Мария Кюри стала первой и на сегодняшний день единственной в мире женщиной — дважды лауреатом Нобелевской премии.

Предложение Марии и Пьера Кюри об использовании радия в медицине реализовано в настоящее время. Изучена и доказана его эффективность при лечении костных метастазов рака предстательной железы.

Заслуги этих ученых перед всем миром трудно переоценить. Человечество с благодарностью хранит добрую память за великие открытия на благо людей.

Ключевые слова: Мария Склодовская-Кюри, Пьер Кюри, нобелевский лауреат, премия, физика, радиоактивные вещества, радий, полоний, эксперимент, медицина

Для цитирования: Карякин О.Б. Мария Склодовская-Кюри, Пьер Кюри. Онкоурология 2021;17(2):195–99. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-195-199.

Maria Sklodowska-Curie, Pierre Curie

O.B. Karyakin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Oleg Borisovich Karyakin karyakin@mrrc.obninsk.ru

On July 26, 1895, Pierre Curie and Maria Sklodowska were married.

On June 23, 1903, Maria presented her doctoral dissertation “Investigation of radioactive substances” at the Sorbonne, which described the results of hard work in previous years, including the isolation of new elements — polonium and radium. In the same 1903, Marie and Pierre Curie were awarded the Nobel Prize in Physics “in recognition of the exceptional services they rendered to science through the joint research of radiation phenomena discovered by Professor Henri Becquerel”. She became the first female — laureate and remained the only one until 1935, when her daughter Irene was awarded the Nobel Prize.

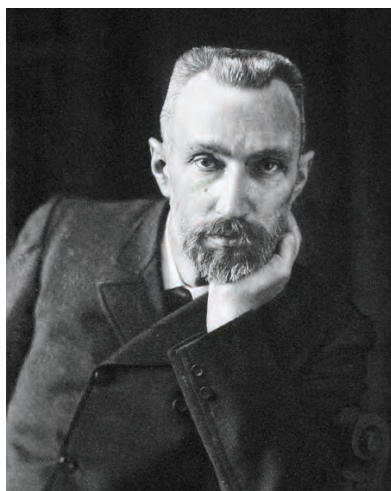
In 1911, Marie Curie received the Nobel Prize in Chemistry “for outstanding achievements in the development of chemistry: the discovery of the elements radium and polonium, the isolation of radium and the study of the nature and compounds of this remarkable element”. Marie Curie became the first and to date the only woman in the world — twice the Nobel Prize winner.

After many years, the proposal of Marie and Pierre Curie on the use of radium in medicine has been implemented at the present time. Studied and proved its effectiveness in the treatment of bone metastases of prostate cancer.

The merits of these scientists before the whole world can hardly be overestimated. Humanity gratefully keeps a good memory for great discoveries for the benefit of people.

Key words: Maria Skłodowska-Curie, Pierre Curie, Nobel laureate, prize, physics, radioactive substances, radium, polonium, experiment, medicine

For citation: Karyakin O.B. Maria Skłodowska-Curie, Pierre Curie. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):195–99. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-195-199.



Пьер Кюри (15.05.1859–19.04.1906)
Pierre Curie (15.05.1859–19.04.1906)



Мария Склодовская-Кюри (07.11.1867–04.07.1934)
Maria Skłodowska-Curie (07.11.1867–04.07.1934)

Пьер Кюри — французский ученый-физик, один из первых исследователей радиоактивности, член Французской академии наук, лауреат Нобелевской премии по физике (1903).

Мария Склодовская-Кюри — польская и французская ученая-экспериментатор (физик, химик), педагог, общественный деятель. Первая женщина — преподаватель Сорбонны. Удостоена Нобелевских премий по физике (1903) и химии (1911), является первой женщиной — нобелевским лауреатом и первым дважды нобелевским лауреатом в истории. Первая женщина — член Парижской медицинской академии. Участвовала в создании Институтов Кюри в Париже и Варшаве. Совместно с мужем, Пьером Кюри, и Анри Беккерелем является первооткрывателем радиоактивности и автором термина «радиоактивность». Совместно с мужем открыла элементы радий (от лат. *radius* — луч) и полоний (от лат. *polōnia* — Польша, в честь родины Марии Склодовской). Пьер и Мария Кюри наряду с Анри Беккерелем также являются первыми французами — нобелевскими лауреатами в области физики.

Пьер Кюри родился 15 мая 1859 г. в Париже в семье врача, был младшим из двух сыновей. Получил домашнее образование. Уже в возрасте 16 лет имел ученую степень бакалавра Парижского университета, а спустя еще 2 года стал лицензиатом физических наук. С 1878 г. работал ассистентом вместе со старшим братом Жаком

в минералогической лаборатории Сорбонны. Вдвоем они открыли пьезоэлектрический эффект. Затем Пьер перешел в школу физики и химии Сорбонны, где с 1895 г. заведовал кафедрой.

В 1894 г. Пьер встретил Марию Склодовскую, польскую студентку физического факультета Сорбонны из Российской империи.

Мария Склодовская (урожденная Мария Саломея Склодовская) родилась 7 ноября 1867 г. в Варшаве в Российской империи. Еще школьницей она отличалась прилежанием и трудолюбием. В ноябре 1891 г. Мария приехала в Париж. Изменив при поступлении имя на Мари (фр. *Marie*), выбрала для себя в Сорбонне факультет естественных наук, где изучала математику, химию и физику. Это считалось странным для девушек того времени, поскольку большинство из них изучали медицину. Мария была одной из 23 учениц женского пола среди 1825 студентов факультета естественных наук. При этом среди 9000 студентов, обучавшихся тогда в Сорбонне, женщин было только 210. Поступив в университет, Мария быстро ощутила пробелы в своих знаниях французского языка, а также в математике и физике. В 1893 г., когда Мария окончила обучение, во всем университете были всего 2 выпускницы, включая ее саму.

К концу учебы Мария стала одной из лучших студенток университета, окончила его первой среди однокурсников в 1893 г. и получила 2 диплома — степень лиценциата по физике, а через год еще и по математике.

В июле 1894 г. она имела второй результат среди выпускников курса.

В начале 1894 г. в доме польских эмигрантов Ковальских Мария Склодовская встретила Пьера Кюри. Первое предложение руки и сердца Мария отвергла. Она раздумывала над возвращением на родину. Пьер заявил, что готов переехать вместе с ней в Польшу. Позднее в своих мемуарах Пьер признался, что сделанное предложение было единственным случаем в его жизни, когда он действовал без колебаний.

Пьер и Мария поженились без венчания 26 июля 1895 г. Свадьба состоялась в муниципалитете Со, в пригороде Парижа, где жил Пьер со своими родителями. Молодые отказались от религиозной службы и колец, а вместо свадебного платья Склодовская надела темно-синий костюм, в котором она позже много лет проработала в лаборатории.

В Сорбонне 23 июня 1903 г. Мария представила свою докторскую диссертацию «Исследование радиоактивных веществ», в которой были описаны результаты напряженной работы в предыдущие годы, в том числе выделение новых элементов — полония и радия. На публичной защите диссертации, которая была формальностью с учетом заслуг соискателя, присутствовали родственники и ученики Марии. Позднее Эрнест Резерфорд вспоминал, как во время ужина, организованного Ланжевром в честь Марии, Пьер вынес на открытый воздух частично покрытую сульфидом цинка колбу с раствором радия, выделенного супругами Кюри. Ярко светящаяся колба с радиоактивным веществом очень впечатлила гостей.

В августе 1903 г. после изматывающего велосипедного путешествия Мария на 5-м месяце беременности родила девочку, которая не выжила. Мария плохо себя чувствовала с первых месяцев беременности, но все это время продолжала работать с концентрированными растворами полония и радия, регулярно получала дозы радиации, опасные для любого человека.

В том же 1903 г. Мария и Пьер Кюри были удостоены Нобелевской премии по физике «в знак признания исключительных услуг, которые они оказали науке совместными исследованиями явлений радиации, открытой профессором Анри Беккерелем». Последний разделил премию с супругами Кюри, получив половину суммы. Мария в своих трудах признавала приоритет Беккереля в открытии радиоактивности. В исходной номинации фигурировали только Пьер Кюри и Анри Беккерель, о чем известный математик и влиятельный член Шведской академии наук Геста Миттаг-Леффлер сообщил Пьеру. Тот ответил: «Мне бы хотелось, чтобы мои труды в области исследования радиоактивных тел рассматривали вместе с деятельностью госпожи Кюри. Действительно, именно ее работа определила открытие новых веществ, и ее вклад в это открытие огромен (также она определила атомную массу радия)».

В результате Мария все же была номинирована и получила Нобелевскую премию вместе с коллегами. Она стала первой женщиной-лауреатом и оставалась единственной до 1935 г., когда Нобелевской премии была удостоена ее дочь Ирен. При вручении премии возник еще один спорный вопрос о том, к какой дисциплине относятся работы о радиоактивных веществах — к физике или химии. Пьер Кюри и Анри Беккерель были физиками, но работа, которую провела Мария, лежала в основном в области химии. Кроме этого, сделанные открытия вносили изменения в чисто химические понятия о природе и стабильности элементов. В итоге им вручили премию по физике, хотя Академия не исключала присуждение в будущем еще одной премии — по химии. Награду вручал король Швеции Оскар II. На торжественном мероприятии присутствовал только Анри Беккерель: супруги Кюри сослались на занятость и ухудшение здоровья, за них награду принял французский министр.

После присуждения премии супруги Кюри получили возможность оснастить свою лабораторию необходимой аппаратурой и купить в свою квартиру ванну. Их руки к тому времени покрылись ранами от постоянного контакта с радиоактивными образцами, что стимулировало возникновение идеи об использовании радия в медицинской практике.

19 апреля 1906 г. Пьера Кюри насмерть сбил конный экипаж, когда он переходил улицу. Мария в течение нескольких месяцев находилась в тяжелой депрессии.

После гибели мужа она была назначена на его место в Парижском университете и 5 ноября 1906 г. начала свое первое занятие, став первой в истории университета и Франции в целом женщиной-преподавателем. В 1908 г. она стала профессором и получила кафедру.

В 1910 г. кандидатура Марии Кюри была выдвинута на выборах во Французскую академию наук. Поскольку до этого ни одна женщина не избиралась членом Академии, выдвижение сразу же привело к жесткой полемике между сторонниками и противниками ее членства в этой консервативной организации. В результате в январе 1911 г. кандидатура Марии Кюри была отвергнута на выборах с перевесом всего в 2 голоса (по другим данным, в 1 голос). После этого Мария категорически отказалась выдвигать свою кандидатуру для избрания в Академию. Также в 1910 г. она отказалась от предложенного ей правительством Ордена Почетного легиона.

В 1911 г. Мария Кюри получила Нобелевскую премию по химии «за выдающиеся заслуги в развитии химии: открытие элементов радия и полония, выделение радия и изучение природы и соединений этого замечательного элемента». В своем докладе в Стокгольме она подчеркнула, что открытие новых элементов было сделано ею совместно с мужем: «Во-первых, я хотела бы

напомнить, что открытие радия было сделано Пьером Кюри совместно со мной. Мы также обязаны Пьеру Кюри за его фундаментальные эксперименты в области радиоактивности. Моей собственной работой были химические исследования по выделению радия».

Сразу после начала активных боевых действий на фронтах Первой мировой войны Мария Склодовская-Кюри, назначенная директором Службы радиологии Красного Креста, занялась оборудованием и обслуживанием рентгеновских переносных аппаратов для «просвечивания» раненых, привлекая поддержку правительства, пожертвования производителей и обеспеченных знакомых, обучая и направляя работу многочисленных волонтеров. Мария также вложила в военные займы почти все личные средства от обеих Нобелевских премий. Передвижные рентгеновские пункты, приводившиеся в действие присоединенной к автомобильному мотору динамо-машиной, объезжали госпитали, помогая хирургам проводить операции; на фронте эти пункты прозвали «маленькие Кюри». Первые установки были готовы к концу октября, а поездку они совершили 1 ноября 1914 г. Мария обучала военных медиков радиологии, например обнаружению шрапнельных пуль в теле раненого с помощью рентгеновских лучей. За годы войны Мария, ее дочь Ирен и обученные ими люди сделали более миллиона рентгеновских снимков раненых солдат.

Мария не получила официального признания со стороны французских государственных органов, которые не простили ей того, что она «запятнала» имя своего мужа.

В институте Кюри была организована подготовка ассистентов-рентгенологов, курсы для которых Мария вела с начала 1916 г. В прифронтовой зоне Кюри помогала создавать радиологические установки, снабжать пункты первой помощи переносными рентгеновскими аппаратами. К концу войны работало около 200 стационарных постов и 20 мобильных рентгеновских установок (по другим данным, 8 установок). Накопленный опыт она обобщила в 1920 г. в монографии «Радиология и война».

Весной 1920 г. в парижской лаборатории американская журналистка Мэри Мэлони договорилась с Марией Кюри о ее первом визите в США для чтения лекций. Интерес Марии к этой поездке состоял в возможности получения дополнительного радия для своих работ. Стоимость 1 г радия в то время составляла 100 тыс. долларов. Мэлони пообещала Марии собрать нужные средства через созданный ею «Фонд радия имени Марии Кюри» менее чем за 1 год. В мае 1921 г. вместе с дочерьми Склодовская-Кюри посетила США, впервые переплыв Атлантику на пароходе. 20 мая она приняла в дар от президента Гардинга от имени американских женщин 1 г радия для продолжения опытов. На церемонии вручался не собственно образец радия, а ключ от контейнера и сертификат качества.

Во время своего второго визита в США (1929) она получила пожертвование, на которое приобрела еще 1 г радия для терапевтического использования в одном из варшавских госпиталей. 30 октября 1929 г. в Национальной академии наук в Вашингтоне чек на 50 тыс. долларов ей вручил президент Герберт Гувер. Снижение стоимости 1 г радия вдвое за 8 лет было связано с началом его промышленной добычи на месторождениях в Катанге в Бельгийском Конго. Гувер был смущен тем, что у Марии не было официальных наград Франции. Французское правительство, узнав о том, что награду будет вручать президент США, второй раз предложило наградить ее Орденом Почетного легиона, но Мария отказалась.

В 1930 г. она была избрана в Комиссию по изотопам и атомным массам, где работала до самой смерти.

Мария Кюри умерла 4 июля 1934 г. около санатория Санселльмоза (Пасси, Франция). Она была похоронена на кладбище в Со в могиле своего мужа Пьера Кюри. Она чуть больше года не дожила до присуждения Нобелевской премии ее дочери Ирен и зятю Фредерику Жолио за открытие искусственной радиоактивности.

В 1934 г. Эйнштейн писал в некрологе, опубликованном в *New York Times*: «К моему великому счастью, в течение 20 лет мы были связаны с мадам Кюри возвышенной и безоблачной дружбой. Мое восхищение ее человеческим величием постоянно росло. Сила ее характера, чистота помыслов, требовательность к себе, объективность, неподкупность суждений — все эти качества редко совмещаются в одном человеке. Она в любой момент чувствовала, что служит обществу, и ее большая скромность не оставляла места для самолюбования. Ее постоянно угнетало чувство жестокости и несправедливости общества. Именно это придавало ей вид внешней строгости, так легко неправильно понимаемой теми, кто не был к ней близок, — странной строгости, не смягченной каким-либо искусственным усилием. Наиболее выдающийся подвиг всей ее жизни — доказательство существования радиоактивных элементов и их получение — обязан своим осуществлением не только смелой интуиции, но и преданности делу, упорству в выполнении работы при самых невероятных трудностях, что не часто встречается в истории экспериментальной науки».

По решению президента Франции Франсуа Миттерана 20 апреля 1995 г. прах Пьера и Марии Кюри был перенесен в парижский Пантеон в ходе торжественной церемонии в присутствии президента Польши Леха Валенсы.

Предложение Марии и Пьера Кюри об использовании радия в медицине реализовано в настоящее время. Изучена и доказана его эффективность при лечении костных метастазов рака предстательной железы. Противоопухолевое воздействие реализуется благодаря «внутреннему» облучению костных метастазов испускаемыми

^{223}Ra альфа-частицами, обеспечивающими очень высокую плотность ионизации, определяющую цитотоксичность при их очень коротком пробеге, который предохраняет костный мозг от лучевого воздействия и определяет безопасность препарата. Исключительно важной является многократность воздействия (6 введений с интервалом

4 нед), которая обеспечивает торможение опухолевой прогрессии в костных метастазах и увеличивает выживаемость, что было доказано крупнейшим в истории ядерной медицины международным исследованием ALSYMPCA. Так, открытия великих ученых повлияли на события в будущем.

ORCID автора / ORCID of author

О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.



«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки
противораковых организаций
в партнерстве с юридической
компанией «Факультет
медицинского права»



*Габай
Полина Георгиевна*

*адвокат, учредитель юридической компании
«Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки
противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза
журналистов России, Международной федерации журналистов*

«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видео-эфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

*каждую вторую среду месяца
18.00–19.00 по московскому времени
Youtube-канал «Вместе против рака»*



Первый
онкоиммунологический
препарат для терапии
уротелиального рака¹

 **ТЕЦЕНТРИК®**
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК:

Комбинированная терапия

- Первая линия в комбинации с платиносодержащей химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1²

Монотерапия

- Первая линия при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ ²
- Первая линия при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1²
- Вторая линия независимо от уровня экспрессии PD-L1²
- Прогрессия в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1²



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ТЕЦЕНТРИК®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

¹ Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В КИ IMvigor130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с местнораспространенным и метастатическим уротелиальным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigor130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности полного ответа в когорте 2 КИ IMvigor210 составила 28,4 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута при медиане периода наблюдения 31,7 месяца.^{1,2}

² В России зарегистрирован иммунотерапевтический препарат Тецентрик® (атезолизумаб) – первый PD-L1 ингибитор для терапии рака мочевого пузыря (<https://www.roche.ru/media/novosti/news-2018-02-09.html>). ³ Инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®, РУ № ЛП-004652. ⁴ Chen, et al. Clin Cancer Res 2012; ⁵ Brown, et al. J Immunol 2003; ⁶ Akbari, et al. Mucosal Immunol 2010; ⁷ Latchman, et al. Nat Immunol 2001; ⁸ Matsumoto, et al. Biochem Biophys Res Commun 2008; ⁹ Herbst, et al. Nature 2014; ¹⁰ Loriot et al. Durability of complete response with atezolizumab in locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4527 Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20 2019) 4527-4527; ¹¹ Balar et al. ASCO 2018 (4523); ¹² Galsky et al. Lancet 2020 395:1547-1557.